

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 05 novembre 2018
Par Mme Justine DUBOIS**

**La gestion réglementaire d'un changement industriel
impactant le module 3 du dossier d'autorisation de mise sur le marché**

Membres du jury :

Président : Perroy, Anne-Catherine, Professeur de droit et économie de la santé,
Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Sergheraert, Eric, Professeur de droit et économie
de la santé, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s) : Mornay, Emmanuel, Pharmacie et Responsable de l'unité de
Conformité Règlement, LFB (Lille)



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A ma présidente du jury,

Madame le Professeur Anne-Catherine Perroy,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je souhaite vous remercier pour tout ce que vous avez apporté à mon cursus universitaire. Vous m'avez donné l'envie d'étudier la réglementation du médicament depuis les premiers cours de PACES et cet intérêt n'a fait que croître grâce à la qualité des enseignements que vous m'avez donné et à la passion que vous savez transmettre. Je vous exprime toute ma gratitude et le plus profond des respects.

A mon directeur de thèse et assesseur du jury,

Monsieur le Professeur Eric Sergheraert,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail il y a maintenant un an. Je tiens à vous remercier pour m'avoir permis d'intégrer et de suivre les enseignements du Master AREIPS. Je vous suis également reconnaissante pour avoir mis sur mon chemin les bonnes personnes aux bons moments ce qui m'a permis de devenir le Pharmacien « CMC » que je suis maintenant.

A mon assesseur du jury,

Monsieur Emmanuel Mornay,

Je tiens à te remercier de ta présence aujourd'hui et d'avoir été l'initiateur de ce sujet de thèse. Tu m'as un jour fait confiance et permis d'intégrer ton équipe en stage, et depuis mon devenir professionnel est devenu clair, très certainement grâce à l'intérêt du métier que tu as su me transmettre. Merci pour tout cela.

A mes parents,

Un simple merci n'est pas suffisant pour vous exprimer tout ce que je ressens et tout ce que je vous dois. Vous m'avez permis de m'épanouir pleinement depuis toujours. Voyez-en ce travail la récompense de vos sacrifices pour me permettre de devenir ce que je suis. Tout ceci est pour vous.

A mon père, mon roi, mon pilier : même si je ne l'exprime pas toujours comme il se doit, tu as été ma principale motivation pour mener à bien mes études. Je chérie tout ces moments passés à tes côté durant mon enfance. J'espère que tu seras toujours fier de moi. Je t'aime Papa.

A ma mère, mon héroïne, mon modèle : tu as toujours eu à cœur notre bien-être, à Maxime et à moi, malgré les épreuves de la vie. Tu es sans cesse présente pour moi : ta force inépuisable est tellement respectable et inspirante. Notre amitié mère-fille m'est précieuse. Même si ce n'est pas dans nos gênes de mettre des mots sur nos sentiments, sache que mon amour et ma reconnaissance pour toi sont grands. Je t'aime Maman.

A mon frère,

Notre complicité illustre la relation forte que nous avons et que je n'échangerais pour rien au monde. Je ne peux que te remercier de la fratrie que nous formons. Tu n'imagines pas à quel point je suis fière de l'homme que tu deviens. Je serais toujours là pour toi, où que tu sois, quoique tu fasses, « Petit Frère ».

A mes grands-mères,

Merci pour votre soutien tout au long de ma scolarité. Vos pensées et votre bienveillance m'ont toujours fait chauds au cœur et ont été une réelle source de motivation durant toutes ces années.

A Anne-Marie et Mario,

Vous avez été présents tout au long de ces études et vous avez contribué à leur réussite. C'est grâce à vous que j'ai choisi de suivre cette voie, un jour d'été en Dordogne. Merci pour tout ce que vous faites pour nous.

A ma famille,

La famille est une chose si importante et je tiens à vous remercier pour votre soutien, votre aide et vos pensées durant mon cursus universitaire. Merci à mes oncles et tantes pour votre présence à nos côtés. Merci à Fabien et Prisca pour vos petites

attentions, notamment durant cette fameuse première année que vous ne connaissez que trop bien. Merci à Simon pour ta présence durant cette dernière année, je te dois mon épanouissement bruxellois. Merci à Marion pour tout. Merci à tous, le fait que vous soyez avec moi en ce jour si spécial me fait chaud au cœur.

A mes frères et à ma sœur de faluche,

De d'eau a coulé sous les ponts depuis ce 18 avril 2014 et pourtant notre amitié est toujours bel et bien intacte. Vous avez toujours été présents à votre manière et sachez que votre présence dans ma vie m'est chère. Ma porte sera toujours ouverte pour vous.

A mon bureau des Hormones, mon Forum et à Alex,

Vous représentez bien ce que je dois à l'AAEPL : des rencontres merveilleuses et des amitiés solides qui en découlent. Vous m'avez supportée, que ce soit dans les bons comme dans les moins bons moments, durant ma vie associative et au-delà et je vous en suis reconnaissante.

A mes amis du lycée,

Je crois que notre relation s'illustre bien par l'expression « loin des yeux mais près du cœur ». Nous avons tous pris des chemins différents depuis ces fameux cours d'option musique et pourtant vous êtes toujours là. Je vous en remercie du fond du cœur.

A toutes les personnes, d'ici ou d'ailleurs, qui m'ont apporté leur soutien durant ces longues années d'études.

NOTE AU LECTEUR

La réglementation des médicaments étant en perpétuelle évolution, les sources principales des éléments présentés dans ce travail sont les sources officielles data à la date du 5 novembre 2018.

INTRODUCTION	21
I) CHANGE CONTROL	23
I.1) DEFINITIONS	23
I.1.A) <i>Dossier d'AMM</i>	23
I.1.A.a) Définition selon la directive 2001/83/CE	23
I.1.A.b) Format du dossier d'AMM : format CTD	25
I.1.B) <i>Change control</i>	26
I.1.C) <i>Changement industriel</i>	27
I.1.C.a) Définition et domaine d'application	27
I.1.C.b) Origine d'un changement industriel	29
I.2) TEXTES CONTRAIGNANTS	29
I.2.A) <i>La maîtrise des changements dans les BPF</i>	29
I.2.B) <i>La maîtrise des changements dans les ICH</i>	30
I.2.C) <i>La maîtrise des changements dans le Code de la Santé Publique</i>	32
I.3) IMPACT SUR LE MODULE 3 DU DOSSIER D'AMM	32
I.3.A) <i>Le module 3 du dossier d'AMM</i>	32
I.3.B) <i>Les changements impactant le module 3</i>	36
I.3.C) <i>La criticité des différentes sections du Module 3 vis-à-vis de la conformité réglementaire</i>	37
II) VARIATION DU DOSSIER D'AMM : REGLEMENTATION MONDIALE	43
II.1) EUROPE	43
II.1.A) <i>Bases légales</i>	43
II.1.B) <i>Procédures</i>	44
II.1.B.a) Variation d'importance mineure de type IA	45
II.1.B.b) Variation d'importance majeure de type II	47
II.1.B.c) Extension d'AMM	48
II.1.B.d) Variation d'importance mineure de type IB	48
II.1.B.e) Procédures spécifiques.....	49
II.2) ETATS-UNIS D'AMERIQUE.....	50
II.2.A) <i>Bases légales</i>	50
II.2.A.a) Textes contraignants.....	50
II.2.A.b) Guidances for Industry	51
II.2.B) <i>Différence de procédure entre médicament et produit biologique</i>	52
II.2.C) <i>Procédures</i>	53
II.2.C.a) Annual report : Rapport annuel.....	54
II.2.C.b) Modifications effectives immédiatement : CBE 0.....	55
II.2.C.c) Modifications effectives dans les 30 jours : CBE 30	55

II.2.C.d) Prior-Approval Supplements : PAS.....	56
II.3) CANADA.....	58
II.3.A) <i>Bases légales</i>	58
II.3.B) <i>Procédures</i>	59
II.3.B.a) Level IV – Records of change.....	59
II.3.B.b) Level III – Annual Notifications.....	60
II.3.B.c) Level II – Notifiable changes.....	61
II.3.B.d) Level I – Supplements.....	62
II.4) JAPON.....	63
II.4.A) <i>Bases légales</i>	63
II.4.B) <i>Types de changements</i>	63
II.4.C) <i>Procédures</i>	65
II.4.C.a) Minor Change Notification.....	65
II.4.C.b) Partial Change Application.....	66
II.5) SYNTHÈSE DES DIFFÉRENTES RÉGLEMENTATIONS DANS LES 4 GRANDES AIRES MONDIALES.....	67
II.5.A) <i>Do and record</i>	67
II.5.B) <i>Do and tell</i>	68
II.5.C) <i>Tell and do</i>	69
II.5.D) <i>Tell, wait and do</i>	70
III) STRATÉGIE AUTOUR DE LA RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE.....	73
III.1) STRATÉGIE DE RÉDACTION DU MODULE 3.....	73
III.1.A) <i>L'importance du niveau de détail</i>	73
III.1.B) <i>La démarche Quality by Design</i>	74
III.2) STRATÉGIE DE DÉPÔT.....	75
III.2.A) <i>La procédure de worksharing</i>	75
III.2.B) <i>La procédure de grouping</i>	77
III.2.B.a) Grouping de variations de type IA ou IA _N	77
III.2.B.b) Grouping de plusieurs types de variation.....	79
III.2.B.c) Super Grouping.....	81
III.2.C) <i>Le dépôt de protocole</i>	83
III.2.C.a) Définition.....	83
III.2.C.b) Procédure relative au dépôt de protocole.....	84
III.2.C.c) Types de changement applicables.....	87
IV) IMPLEMENTATION DU CHANGEMENT.....	89
IV.1) LA MISE EN PLACE DU CHANGEMENT.....	89
IV.1.A) <i>Implémentation échelonnée selon la réception des approbations</i>	89

IV.1.B) <i>Implémentation à date unique après approbation de toutes les autorités</i>	91
IV.1.C) <i>Implémentation à date unique après approbation de certaines autorités</i>	94
IV.2) Outils de stratégie d'implémentation d'une modification	97
IV.2.A) <i>Analyse décisionnelle</i>	97
IV.2.B) <i>Plan d'implémentation</i>	99
CONCLUSION	101

INTRODUCTION

Tout médicament doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) préalable. Cette exigence résulte de l'article 6 de la directive 2001/83/CE⁽¹⁾ instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, tel que transposé à l'article L.5121-8 du Code de la Santé Publique (CSP)⁽²⁾.

Cette demande d'autorisation de mise sur le marché est formulée par le laboratoire pharmaceutique directement aux autorités nationales ou à l'Agence Européenne du Médicament qui vont, quant à elles, octroyer ou non l'AMM selon différentes procédures :

- La procédure centralisée qui permet au laboratoire d'obtenir une AMM dans tous les Etats Membres de l'Union Européenne via une évaluation de l'EMA.
- La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), qui permet au laboratoire d'obtenir une AMM dans plusieurs Etats Membres à partir de la reconnaissance d'une AMM initiale déjà octroyée dans un état.
- La procédure décentralisée (DCP) qui permet au laboratoire d'obtenir simultanément une autorisation de mise sur le marché dans plusieurs Etats Membres, lorsque le médicament n'est pas encore enregistré au sein de l'Union Européenne.
- La procédure nationale qui permet au laboratoire d'obtenir l'AMM dans un seul Etat Membre.

Il est intéressant de noter qu'au niveau européen, les critères d'obtention de l'AMM à savoir des critères basés sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament sont harmonisés. Si le médicament répond à tous ces critères, l'AMM est octroyée pour une durée initiale de cinq ans⁽³⁾.

L'évaluation de la demande de mise sur le marché d'un médicament est basée sur l'analyse du dossier d'AMM qui comprend les renseignements et documents présentés conformément à l'annexe I de la directive 2001/83/CE⁽¹⁾.

Ce dossier d'autorisation de mise sur le marché n'est pas statique. En effet, il sera amené à être modifié au cours de la vie du médicament, du fait de possibles changements réalisés par le laboratoire pharmaceutique, d'un point de vue fabrication, contrôles ou encore étiquetage. Si ces changements impactent le dossier d'AMM du médicament, alors cela devra au minimum être notifié aux autorités du médicament, qui pourront même aller jusqu'à devoir autoriser ce changement, à travers le concept de variation.

Nous pouvons alors nous demander comment les laboratoires pharmaceutiques maintiennent les dossiers d'AMM de leurs médicaments en fonction de la réglementation existant en Europe à ce niveau. De plus, nous pouvons nous demander si cette réglementation est similaire dans les autres pays du monde. Pour répondre à ces questions, nous allons bâtir notre analyse en quatre temps.

Dans un premier temps, nous allons nous atteler à définir les grandes notions relatives aux changements industriels et en quoi ces derniers peuvent impacter le dossier d'AMM.

Nous verrons ensuite la réglementation mondiale régissant les variations réglementaires afin de nous rendre compte de la complexité potentielle que peut rencontrer un laboratoire pharmaceutique à résonance mondiale. Pour cela nous construirons notre étude sur les grandes aires piliers pour la réglementation du médicament.

En nous focalisant, par la suite, sur la réglementation européenne, nous étudierons la stratégie que peut développer un laboratoire quant aux variations réglementations qu'il sera amené à faire, autant sur la rédaction de ces variations, que sur leur dépôt aux autorités.

Enfin, nous verrons comment le laboratoire peut implémenter son changement une fois que celui-ci a été évalué et accepté par les autorités.

I) CHANGE CONTROL

I.1) Définitions

I.1.A) Dossier d'AMM

I.1.A.a) Définition selon la directive 2001/83/CE

Le titre III de la directive 2001/83/CE⁽¹⁾ intitulé « *Mise sur le marché* » et plus particulièrement le chapitre I de celui-ci, « *Autorisation de mise sur le marché* » stipule qu'à la demande d'autorisation de mise sur le marché, l'industriel doit joindre un certain nombre de renseignements et de documents, présentés dans l'article 8 de la même directive, qui sont, entre autres, les suivants :

- Le nom ou la raison sociale et domicile ou siège social du demandeur, et, le cas échéant, du fabricant.
- La dénomination du médicament,
- La composition qualitative et quantitative de tous les composants du médicament,
- La description du mode de fabrication
- Les indications thérapeutiques, les contre-indications et les effets indésirables,
- La posologie, la forme pharmaceutique, le mode et la voie d'administration et durée présumée de stabilité,
- Les explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets,
- La description des méthodes de contrôlé utilisées par le fabricant,
- Le résultat des essais :
 - Physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques,
 - Toxicologiques et pharmacologiques,
 - Cliniques,
- Un résumé des caractéristiques du produit, un ou plusieurs échantillons ou maquettes de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire du médicament ainsi que la notice,
- Une copie de toute AMM obtenue pour le médicament dans un autre Etat Membre ou dans un pays tiers, une copie du Résumé des Caractéristiques du

Produit (RCP) proposé par le demandeur, une copie de la notice proposée, les détails de toute décision de refus d'autorisation, que ce soit dans la Communauté ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision.

Il est à noter que cette information doit être mise à jour régulièrement.

L'annexe I de la cette directive explique que les renseignements et documents joints cités plus haut sont présentés par le demandeur dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché selon quatre parties qui sont décrites ci-dessous.

La première partie concerne le résumé du dossier qui comprend des renseignements d'ordre administratif, le résumé des caractéristiques du produit ainsi que les rapports d'experts sur la documentation fournie.

La seconde partie concerne quant à elle les essais chimiques, pharmaceutiques et biologiques des médicaments, avec des informations sur :

- Les compositions qualitative et quantitative des composants,
- La description du mode de fabrication,
- Le contrôle des matières premières,
- Les mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales,
- Le contrôle des produits intermédiaires de la fabrication,
- Le contrôle du produit fini,
- Les essais de stabilité.

La troisième partie que doit comprendre le dossier est relative aux essais toxicologiques et pharmacologiques. Cette partie comporte des informations sur la réalisation des essais de toxicité, de l'examen de la fonction reproductrice, de toxicité embry-fœtale et de toxicité périnatale, du pouvoir mutagène, du pouvoir cancérigène, de pharmacodynamie, de pharmacocinétique, de tolérance locale. Elle comporte également des informations sur un éventuel usage médical bien établi.

Enfin la quatrième partie concerne la documentation clinique. Elle comporte des informations sur les exigences générales, sur la conduite des essais, sur la présentation des résultats, sur la pharmacologie clinique, sur la biodisponibilité et la bioéquivalence, sur l'efficacité et la sécurité clinique, la documentation pour des demandes d'autorisation dans des circonstances exceptionnelles, l'expérience après mise sur le marché et des informations sur un éventuel usage médicale bien établi.

I.1.A.b) Format du dossier d'AMM : format CTD

Le *Common Technical Document* (CTD) que nous pourrions traduire en français par le document technique commun est un format de dossier pour la soumission de la demande d'autorisation de mise sur le marché aux autorités. Ce dernier est reconnu par les trois principales autorités réglementaires d'un point de vue mondial que sont l'*European Medicines Agency* (EMA) qui est l'agence européenne du médicament, la *Food and Drug Administration* (FDA), son homologue américain et l'autorité japonaise, la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA). En effet, il a été conçu par ces dernières et est géré par l'*International Conference of Harmonization* (ICH).

Sous ce format, les documents nécessaires à la demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament, qui sont notamment repris dans la directive 2001/83/CE et qui ont été présentés précédemment, sont compilés dans cinq modules⁽⁴⁾ :

- Le module 1 intitulé Dossier administratif. Il est à noter que ce module ne fait pas réellement partie du CTD puisqu'il est spécifique à chaque région.
- Le module 2 qui comporte des résumés de qualité, non cliniques et cliniques.
- Le module 3 qui est le module Qualité (informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques). Nous y trouvons des informations sur le procédé de fabrication de la substance active (partie 3.2.S) et sur le procédé de fabrication du produit fini (partie 3.2.P)
- Le module 4 qui contient les informations non cliniques qui sont les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal
- Le module 5 avec les informations cliniques qui sont, elles, recueillies lors des études chez l'homme. Cela concerne principalement les données des études

cliniques, mais aussi des données de pharmacovigilance recueillies après commercialisation.

La figure ci-dessous illustre la pyramide du format CTD où apparaissent les différents modules et les informations contenues dans ces modules.

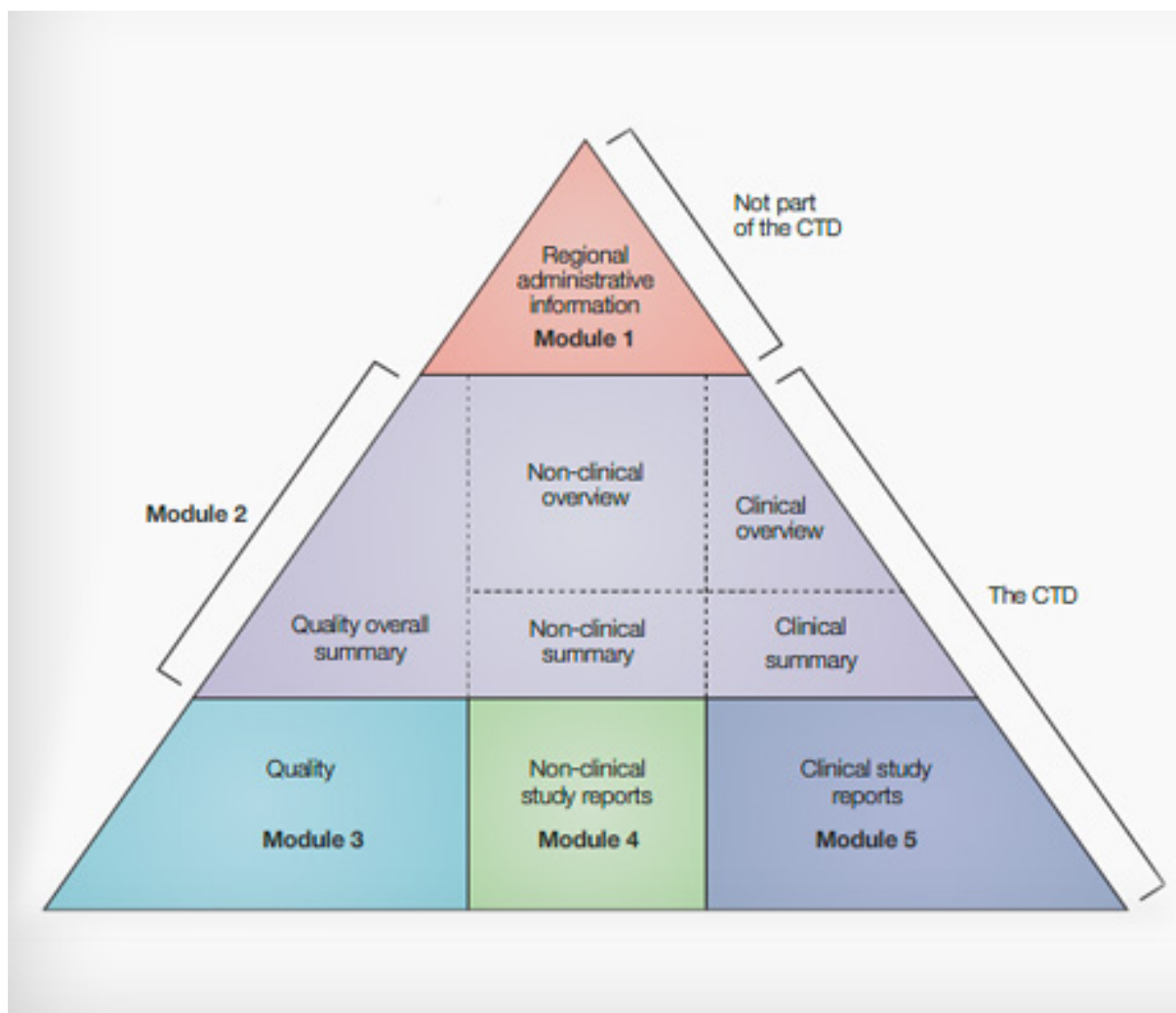


Figure 1 : Le pyramide du format CTD⁽⁵⁾

I.1.B) Change control

Pour rester optimal et compétitif, un laboratoire pharmaceutique a parfois besoin d'opérer des changements industriels qui sont susceptibles d'impacter le dossier d'AMM. Ces changements peuvent avoir plusieurs origines et sont à différencier de ce que nous appelons une déviation. En effet, une déviation est une survenue

constatée au cours des étapes de fabrication, de contrôle ou de maintenance⁽⁶⁾. Il s'agit ici d'une notion qui est amenée à être résolue et qui n'est pas amenée à avoir une durée dans le temps alors que le changement industriel a un caractère permanent et est amené à persister, au moins pour une durée définie.

Toute modification, ou changement industriel, concernant un produit donné doit être évalué, de manière à déterminer l'impact réglementaire, c'est-à-dire l'impact au niveau du dossier d'AMM initial, enregistré auprès des Autorités de Santé compétentes. Il s'agit ici d'appliquer la notion de conformité réglementaire qui s'inscrit dans le cadre du maintien des AMM. Cette conformité est le seul garant de la qualité pharmaceutique des produits fabriqués par un laboratoire, dans le sens où elle permet l'évaluation de l'adéquation entre les mises en œuvre industrielles et les données réglementaires.

L'évaluation de la conformité réglementaire s'inscrit dans un processus clef de l'Industrie Pharmaceutique appelé *Change Control* ou maîtrise des modifications en français. Ce processus est clairement défini dans des textes opposables qui seront détaillés plus tard.

Ainsi, qu'importe l'origine du changement, l'impact est systématiquement analysé et peut conduire, le cas échéant, le titulaire d'AMM à soumettre une demande de modification. En interne, ces demandes de changement sont normalement soumises à un circuit de maîtrise des modifications qui amène un travail conjoint entre le service d'Assurance Qualité (AQ) et le service réglementaire de l'industrie, qui étudie l'impact potentiel du changement sur le dossier d'AMM. Si aucune déclaration ou demande n'est à effectuer, l'autorisation de mise en œuvre du changement peut être accordée à l'initiateur du processus. Dans le cas contraire, la modification fait l'objet d'une demande de variation, voire d'une demande d'extension de l'AMM.

I.1.C) Changement industriel

I.1.C.a) Définition et domaine d'application

Une modification ou changement est défini dans le Dictionnaire de la Qualité de la façon suivante « une opération à caractère définitif effectuée sur un bien en vue d'en

améliorer le fonctionnement ou d'en changer les caractéristiques d'emploi. C'est une transformation pouvant affecter la sécurité, la fiabilité, l'utilisation, la maintenance d'un bien existant. C'est un changement ou une évolution technique qui affecte les caractéristiques opérationnelles, fonctionnelles ou physiques d'un produit, ces caractéristiques ayant été exigées par l'utilisation ou le client. »⁽⁷⁾

Ainsi, nous pouvons appliquer cette définition au domaine pharmaceutique et qualifier une modification de tout changement prévu, à caractère permanent d'un ou plusieurs éléments couverts directement ou indirectement par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), le dossier d'AMM, le CSP, et tout autre document issu des autorités de tutelles et de l'entreprise.

Il est bon de noter qu'un changement industriel peut avoir plusieurs domaines d'application. D'un point de vue purement réglementaire, les modifications peuvent concerner deux référentiels qui sont le dossier d'AMM et l'autorisation d'ouverture de l'établissement.

Il est possible de définir une modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché de la façon suivante : « Une modification apportée aux éléments produits à l'appui de la demande d'autorisation tels qu'ils se présentaient au moment de la délivrance de l'AMM ou à la suite des modifications déjà approuvées, pour autant que ne soit pas requise l'introduction d'une nouvelle demande d'AMM. »⁽⁸⁾ Ces modifications doivent être autorisées et sont spécifiées dans de nombreux textes nationaux et internationaux.

Par ailleurs, le Code de la Santé Publique définit également une modification concernant l'autorisation d'ouverture de l'établissement. Ainsi, il dit que cela concerne « *toute modification substantielle des éléments de l'autorisation initiale est subordonnée à une autorisation préalable. Un décret en Conseil d'Etat fixe les cas de modification substantielle de l'autorisation initiale. Les modifications font l'objet d'une déclaration.* »⁽⁹⁾ Nous pouvons résumer que les modifications relatives à la demande d'ouverture sont toutes les modifications par rapport à l'autorisation initiale obtenue à l'ouverture de l'établissement pharmaceutique.

I.1.C.b) Origine d'un changement industriel

Un changement industriel peut tirer son origine de deux domaines. Cela peut tout d'abord relever d'une exigence réglementaire. En effet, la réglementation des médicaments est en perpétuelle évolution, du fait notamment d'un enjeu de Santé Publique. Une mise-à-jour de celle-ci amène l'industriel à se conformer à la nouvelle réglementation et à modifier son dossier en conséquence, suite à l'étude de l'impact réglementaire de cette modification sur celui-ci. Il s'agit par exemple de modifications au sujet de la Pharmacopée.

Un changement peut aussi tirer son origine du fait de l'évolution technique industrielle. En effet, le domaine de l'industrie pharmaceutique connaît sans cesse des avancées technologiques, au fur et à mesure de l'avancée des sciences, et notamment des sciences technologiques. L'industriel peut alors être amené à modifier et à adapter ses procédés de fabrication afin de rester compétitif ou pour des raisons économiques entre autres.

I.2) Textes contraignants

Par ces différentes définitions, il est aisé de comprendre que la maîtrise des changements est une notion clef de l'Industrie Pharmaceutique. Celle-ci est d'ailleurs reprise bon nombre de fois dans des textes réglementaires, qu'ils soient internationaux ou nationaux.

I.2.A) La maîtrise des changements dans les BPF

La maîtrise des changements est clairement définie dans le texte qui régit les pratiques dans un laboratoire pharmaceutique : les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ainsi, nous retrouvons dans le glossaire de l'édition 2011 des BPF⁽¹⁰⁾ que la maîtrise des changements est un « *un système formel par lequel des représentants qualité des disciplines concernées examinent les changements proposés ou effectifs susceptibles de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés. L'objectif est de déterminer les mesures pouvant s'avérer nécessaires pour garantir et démontrer que la validité du système perdure.* »

Nous retrouvons tout au long des Bonnes Pratiques de Fabrication des notions définissant les obligations de *Change Control*⁽¹¹⁾. Le changement industriel et sa maîtrise sont en effet des aspects prédominants dans ce texte. Dans leur définition du système de qualité, les BPF insistent sur ce qu'est un changement industriel et l'importance de l'évaluation prospective de celui-ci ainsi que l'obtention de son approbation avant toute mise en œuvre. Cette notion est reprise dans les grandes parties du guide que ce soit au niveau de la gestion de la documentation, des procédés, du suivi de la stabilité, du contrôle de la qualité, des matières, ou encore de la gestion du risque. Il est à noter que cela concerne également les Industries qui exercent la notion de sous-traitance ainsi que les donneurs d'ordre.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication ayant un caractère opposable international, toutes les autorités nationales du monde se doivent de mettre en place et de faire respecter cette notion de gestion des changements industriels.

De cette façon, le système de *Change Control* est toujours inspecté par les autorités compétentes, mais aussi lors des audits des groupes ou des laboratoires donneurs d'ordre. Un non-respect de ce système est une entorse aux obligations de l'Industrie Pharmaceutique.

I.2.B) La maîtrise des changements dans les ICH

La Conférence Internationale sur l'Harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'Homme aussi appelée « *International Conference on Harmonization* » (ICH) a été créée suite à une initiative associant les autorités de réglementation européennes, américaines et asiatiques ainsi que les laboratoires pharmaceutiques dans le but de parvenir à une meilleure harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives techniques et parvenir à une plus grande efficacité dans la mise au point des médicaments dans le monde.

Les normes qui découlent de ce travail d'harmonisation ne sont pas toutes opposables mais certaines sont intégrées dans les Bonnes Pratiques de Fabrication européennes et donc doivent être mises en œuvre par les laboratoires

pharmaceutiques. C'est le cas, par exemple, de l'ICH Q10, Système Qualité Pharmaceutique⁽¹²⁾. Ce référentiel décrit un modèle global du système de qualité pharmaceutique et introduit la notion formelle, entre autres, de la maîtrise des modifications.

Ainsi il est mentionné qu'une entreprise, pour évaluer, améliorer et mettre en place correctement les changements, doit bénéficier d'un système efficace de maîtrise des changements. Il est expliqué que le système de maîtrise des changements permet d'asseoir une amélioration continue, entreprise de manière efficace et opportune. Ce dernier doit fournir un haut niveau d'assurance quant à l'absence de conséquences inattendues du fait des changements. Nous comprenons ici l'importance de l'analyse d'impact d'un changement.

Le référentiel définit également les éléments devant être repris dans ce système de maîtrise des modifications :

- La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer le changement proposé. Le niveau d'effort à fournir ainsi que les formalités de l'évaluation doivent être en rapport avec le niveau de risque ;
- Les changements proposés doivent être évalués en fonction de l'AMM, doivent prendre en considération l'espace de conception – si déterminé – ainsi que la compréhension du procédé et du produit. La nécessité ou non d'un dépôt de variations d'AMM ou d'une demande d'autorisation de modification technique auprès des autorités compétentes doit être évaluée en application des exigences régionales. L'ensemble des changements doit être évalué au sein du système de maîtrise des changements de l'entreprise ;
- Les changements proposés doivent être évalués par une équipe d'experts, regroupant les expertises et connaissances de tous les secteurs pertinents (par exemple, le développement pharmaceutique, la production, l'assurance qualité, les affaires médicales et réglementaires), afin de s'assurer qu'ils sont techniquement justifiés. Les critères d'évaluation prospective d'un changement proposé doivent être définis.

- Une évaluation du changement doit être faite dès sa mise en œuvre et ce, afin de s'assurer que les objectifs attendus sont atteints et qu'il n'existe pas d'impact délétère sur la qualité du produit.

Pour résumer, nous avons, avec ce référentiel ICHQ10, une définition claire des objectifs du système de gestion des modifications ainsi que les notions à inclure dans ce système. Il est bon de rappeler que ces notions étant reprises dans les BPF, il s'agit donc d'une exigence réglementaire pour l'industriel.

I.2.C) La maîtrise des changements dans le Code de la Santé Publique

Le Code de la Santé Publique est le texte français réglementaire régissant la fabrication et la distribution des médicaments. Il détermine les droits, devoirs et responsabilités de chacun suivant son rôle dans la Santé Publique. Il est composé d'articles législatifs et réglementaires qui établissent, dans une partie spécifique, les règles à appliquer pour garantir au mieux la maîtrise de la qualité concernant les activités liées au médicament.

Même si la notion de gestion des modifications n'est pas clairement évoquée dans le CSP, celui-ci définit, comme dit précédemment, ce qu'est une Autorisation de Mise sur le Marché et mentionne également l'existence des modifications des termes de cette AMM, ainsi que la nécessité que celles-ci soient évaluées, puisque faisant part entière du dossier d'AMM⁽²⁾. Cette notion de modification des termes de l'AMM sera reprise et détaillée plus tard.

I.3) Impact sur le module 3 du dossier d'AMM

I.3.A) Le module 3 du dossier d'AMM

Comme dit précédemment, selon le format CTD, le dossier d'AMM se compose de cinq modules. Si le module 1 est un module plutôt administratif, ne faisant pas partie intégrante du format CTD puisque différent selon les requis régionaux et nationaux, les autres modules se veulent eux harmonisés d'un point de vue international. Ainsi les différentes sections de ces modules sont clairement définies et uniformes d'un pays à un autre.

Ainsi, le module 3 du dossier d'AMM, appelé module « Qualité » ou « CMC » aux Etats-Unis (CMC pour *Chemistry, Manufacturing, Control*), rassemble toutes les notions techniques du dossier de médicament. Il est divisé en plusieurs parties⁽¹³⁾. Il y a tout d'abord la partie 3.1 qui est intitulée « Table des matières ».

Nous retrouvons ensuite les deux parties propres au médicament avec la partie 3.2.S qui concerne la substance active (aussi appelée principe actif) et qui est composée de la façon suivante :

- 3.2.S.1 Information générale
 - 3.2.S.1.1 Nomenclature
 - 3.2.S.1.2 Structure
 - 3.2.S.1.3 Propriétés générales
- 3.2.S.2 Fabrication
 - 3.2.S.2.1 Fabricant(s)
 - 3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours
 - 3.2.S.2.3 Contrôle des matières
 - 3.2.S.2.4 Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires
 - 3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation du procédé
 - 3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication
- 3.2.S.3 Caractérisation
 - 3.2.S.3.1 Elucidation de la structure et d'autres caractéristiques
 - 3.2.S.3.2 Impuretés
- 3.2.S.4 Contrôle de la substance active
 - 3.2.S.4.1 Spécification
 - 3.2.S.4.2 Procédures analytiques
 - 3.2.S.4.3 Validation de procédures analytiques
 - 3.2.S.4.4 Analyses des lots
 - 3.2.S.4.5 Justification de la spécification
- 3.2.S.5 Normes ou substances de référence
- 3.2.S.6 Conditionnement et système de fermeture

- 3.2.S.7 Stabilité
 - 3.2.S.7.1 Résumé et conclusions concernant la stabilité
 - 3.2.S.7.2 Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité
 - 3.2.S.7.3 Données sur la stabilité

La partie 3.2.P contient, elle, les informations requises sur le produit fini et se compose ainsi :

- 3.2.P.1 Description et composition du produit fini
- 3.2.P.2 Développement pharmaceutique
 - 3.2.P.2.1 Constituants du produit fini
 - 3.2.P.2.1.1 Substance active
 - 3.2.P.2.1.2 Excipients
 - 3.2.P.2.2 Produit fini
 - 3.2.P.2.2.1 Développement de la formulation
 - 3.2.P.2.2.2 Surdosages
 - 3.2.P.2.2.3 Propriétés physico-chimiques et biologiques
 - 3.2.P.2.3 Développement du procédé de fabrication
 - 3.2.P.2.4 Conditionnement et système de fermeture
 - 3.2.P.2.5 Attributs de la qualité microbiologique
 - 3.2.P.2.6 Compatibilité
- 3.2.P.3. Fabrication
 - 3.2.P.3.1 Fabricant(s)
 - 3.2.P.3.2 Formule de fabrication du lot
 - 3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations
 - 3.2.P.3.4 Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires
 - 3.2.P.3.5 Validation et/ou évaluation de procédé
- 3.2.P.4 Contrôle des excipients
 - 3.2.P.4.1 Spécifications
 - 3.2.P.4.2 Procédures analytiques
 - 3.2.P.4.3 Validation des procédures analytiques
 - 3.2.P.4.4 Justification des spécifications

- 3.2.P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale
- 3.2.P.4.6 Excipients nouveaux
- 3.2.P.5 Contrôle du produit fini
 - 3.2.P.5.1 Spécification(s)
 - 3.2.P.5.2 Procédures analytiques
 - 3.2.P.5.3 Validations des procédures analytiques
 - 3.2.P.5.4 Analyses des lots
 - 3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés
 - 3.2.P.5.6 Justification de spécification(s)
- 3.2.P.6 Normes ou substances de référence
- 3.2.P.7 Conditionnement et système de fermeture
- 3.2.P.8 Stabilité
 - 3.2.P.8.1 Résumé et conclusion en matière de stabilité
 - 3.2.P.8.2 Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité
 - 3.2.P.8.3 Données concernant la stabilité

Il y a ensuite une partie qui est la partie 3.2.A Annexes qui comprend des informations sur l'environnement du produit, et qui est divisée de la façon suivante :

- 3.2.A.1 Installations et équipements
- 3.2.A.2 Evaluation des agents adventices au regard de la sécurité
- 3.2.A.3 Excipients

L'avant dernière partie du module 3 du dossier d'AMM est une partie spécifique en fonction des requis régionaux. Elle se nomme 3.2.R Informations régionales et comporte les informations suivantes :

- Programme de validation des procédés pour les médicaments
- Dispositif médical
- Certificat(s) de conformité
- Médicaments contenant ou utilisant, dans le procédé de fabrication, des matières d'origine animale et/ou humaine
- Procédure EST – Encéphalopathies spongiformes transmissibles

Enfin, nous trouvons en guise de dernière partie, la partie 3.3 Références bibliographiques.

I.3.B) Les changements impactant le module 3

Compte-tenu de la composition du module 3, les changements ayant potentiellement un impact sur celui-ci sont des changements industriels, qui arrivent très régulièrement durant le cycle de vie du médicament. Ils sont ainsi appelés dans le langage courant des *Post-Approval Changes* (PAC) puisqu'ils interviennent durant le cycle de vie du produit, une fois la mise sur la marché obtenue et s'effectuent notamment sur le procédé de fabrication, sur les matières premières ou le conditionnement ou encore au niveau du contrôle qualité et de la stabilité du produit.

Les changements intervenant dans le cycle de vie du médicament sont régulièrement similaires dans leur type et ci-dessous se trouve un tableau reprenant quelques-uns de ces principaux changements. Il s'agit ici d'une liste non exhaustive :

Type de changement	Commentaires
Extension ou réduction de la demi-vie	S'applique au niveau de la substance active ou du produit fini ainsi que leurs intermédiaires.
Changement de spécification	S'applique au niveau de la substance active ou du produit fini ainsi que leurs intermédiaires pour des contrôles intermédiaires, de libération ainsi que des tests de stabilité.
Changement de référence standard	S'applique au niveau de la substance active ou du produit fini pour des contrôles de libération.
Changement de méthode analytique	Changement de méthode pour le même paramètre (bridging), ou addition ou suppression d'une méthode (avec changement de spécification).
Changement de procédé de fabrication	S'applique à la substance active ou au produit fini ainsi qu'à leur intermédiaire.

Tableau 1 Exemples des principaux changements industriels pouvant exister

I.3.C) La criticité des différentes sections du Module 3 vis-à-vis de la conformité réglementaire

Certaines sections du module 3 du dossier d'AMM peuvent être considérées comme plus critiques que d'autres. C'est ainsi que la commission SFSTP s'est attachée, en 2016, dans son article intitulé « Les variations réglementaires : gestion des changements sur les sites industriels qui exportent dans le monde »⁽¹⁴⁾, à distinguer deux catégories parmi les sections de ce module en fonction des données qu'elles contiennent et de la criticité de ces dernières : il y a ainsi d'une part les données qui définissent précisément la substance active et le produit fini et d'autre part les données qui supportent ou justifient ces définitions. De cette façon, il existe :

- Les sections considérées comme documentation opposable qui spécifient les substances actives et les produits finis, décrivent les modalités précises de fabrication et de contrôle de médicament. Tout changement affectant une de ces sections doit faire l'objet d'une variation.
- Les sections considérées comme documentation support qui présentent des données permettant de justifier les éléments fournis dans les sections opposables du dossier et d'en apporter les preuves scientifiques ou techniques. Des données plus à jour peuvent donc être disponibles sans donner lieu à une mise à jour du dossier comme par exemple une revalidation de méthode de contrôle sans que la méthode enregistrée dans le dossier soit modifiée, ou une mise à jour de documents fournisseurs sans impact sur la qualité des matières.

La commission a élaboré le tableau suivant visant à catégoriser chaque section du module 3 du dossier d'AMM. Il est à noter que cette vision est en adéquation avec le projet de ligne directrice « *Established conditions : reportable CMC changes for approved drug and biologic products – Guidance for Industry* »⁽¹⁵⁾ publié par la FDA en mai 2015. Celle-ci est également cohérente avec les prérequis définis dans la guidance européenne du 16 mai 2016, « Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, II et IV du règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission Européenne du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures »⁽¹⁶⁾ qui décrit les catégories de variations à appliquer en fonction du changement.

Sections considérées comme documentation opposable	Sections considérées comme documentation support
Module 3.2.S Substance active	
3.2.S.1 Informations générales	
3.2. S.1.1 Nomenclature	
3.2.S.1.2 Structure	
	3.2.S.1.3 Propriétés générales
3.2.S.2. Fabrication	
3.2.S.2.1 Fabricant(s)	
3.2.S.2.2 Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours	
3.2.S.2.3 Contrôle des matières	
3.2.S.2.4 Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires	
	3.2.S.2.5 Validation et/ou évaluation de procédé
	3.2.S.2.6 Développement du procédé de fabrication
3.2.S.3 Caractérisation	
	3.2.S.3.1 Elucidation de la structure et d'autres caractéristiques
3.2.S.3.2 Impuretés	
3.2.S.4 Contrôles de la substance active	
3.2.S.4.1 Spécification	
3.2.S.4.2 Procédures analytiques	
	3.2.S.4.3 Validation de procédures analytiques
	3.2.S.4.4 Analyses de lots
	3.2.S.4.5 Justification de la spécification
3.2.S.5 Normes ou substances de	

référence	
3.2.S.6 Conditionnement et système de fermeture	
3.2.S.7 Stabilité	
3.2.S.7.1 Résumé et conclusions concernant la stabilité	
3.2.S.7.2 Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité	
	3.2.S.7.3 Données sur la stabilité
Module 3.2.P Produit fini	
3.2.P.1 Description et composition du produit fini	
	3.2.P.2 Développement pharmaceutique
3.2.P.3 Fabrication	
3.2.P.3.1 Fabricant(s)	
3.2.P.3.2 Formule de fabrication du lot	
3.2.P.3.3 Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations	
3.2.P.3.4 Contrôle des étapes critiques et des intermédiaires	
	3.2.P.3.5 Validation et/ou évaluation de procédé
3.2.P.4 Contrôle des excipients	
3.2.P.4.1 Spécifications	
3.2.P.4.2 Procédures analytiques	
	3.2.P.4.3 Validation des procédures analytiques
	3.2.P.4.4 Justification des spécifications
3.2.P.4.5 Excipients d'origine humaine	

ou animale	
3.2.P.4.6 Excipients nouveaux	
3.2.P.5 Contrôle du produit fini	
3.2.P.5.1 Spécifications	
3.2.P.5.2 Procédures analytiques	
	3.2.P.5.3 Validation des procédures analytiques
	3.2.P.5.4 Analyses de lots
	3.2.P.5.5 Caractérisation des impuretés
	3.2.P.5.6 Justification de spécification(s)
3.2.P.6 Normes ou substances de référence	
3.2.P.7 Conditionnement et système de fermeture	
3.2.P.8 Stabilité	
3.2.P.8.1 Résumé et conclusion en matière de stabilité	
3.2.P.8.2 Conditionnement et système de fermeture	
	3.2.P.8.3 Données concernant la stabilité
Module 3.2.A Annexes	
3.2.A.1 Installations et équipements	
3.2.A.2 Evaluation des agents adventices au regard de la sécurité	
3.2.A.3 Excipients	
Module 3.2.R Informations régionales : non classifiées	

Tableau 2 Répartition des sections du Module 3 du dossier d'AMM⁽¹⁴⁾

II) VARIATION DU DOSSIER D'AMM : REGLEMENTATION MONDIALE

Nous avons vu dans la partie précédente que tout changement industriel dont l'impact sur le dossier d'AMM est établi doit amener à une variation réglementaire. Cette notion de variation est clairement définie dans les textes internationaux. Ainsi, il faut entendre par variation des termes de l'autorisation de mise sur le marché une modification :

- Du dossier contenant les données fournies par le demandeur conformément aux articles 8(3) à 11 de la directive 2001/83/CE et de l'annexe 1⁽¹⁾, aux articles 6(2) et 31(2) du règlement européen (CE) N°726/2004⁽¹⁷⁾.
- Des termes de la décision d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain, y compris le résumé des caractéristiques du produit et les conditions, obligations ou restrictions affectivement l'AMM ou les modifications de l'étiquetage ou de la notice.

La réglementation mondiale concernant les variations, leur classification et leur mode d'évaluation, n'est pas harmonisée. Le but de cette partie est alors d'étudier les grandes lignes de la réglementation régissant les modifications des termes de l'AMM dans les grandes aires mondiales que sont l'Europe, les Etats-Unis, le Canada et le Japon. En effet, pour chacun des ces pays et aires, une réglementation précise et clairement définie est mise en place et généralement le reste du monde se base sur ces réglementations pour établir la leur.

II.1) Europe

II.1.A) Bases légales

La réglementation européenne relative à la gestion des variations a connu des modifications ces dernières années afin d'harmoniser complètement ce sujet entre les différents états membres. Aujourd'hui, les textes régissant les variations réglementaires au niveau de l'Europe sont les suivants :

- Le règlement européen (CE) N°1234/2008⁽¹⁸⁾, publié en décembre 2008, qui définit le champ d'application depuis le 1^{er} janvier 2010 aux procédures

centralisées, décentralisées, de reconnaissance mutuelles. Celui-ci a été amendé par le règlement (UE) N°712/2012⁽¹⁹⁾, publié en août 2012, afin d'étendre ce champ aux procédures nationales.

- Les lignes directrices sur les détails des différentes catégories de variations, sur le déroulement des procédures et sur la documentation à soumettre en vertu de ces procédures⁽¹⁶⁾ publiées au Journal Officiel de l'Union Européenne le 2 août 2013.

Cette réglementation commune a pour but d'établir un cadre légal simple, clair et plus flexible pour traiter les variations.

Il est bon de savoir qu'en France, depuis le 25 juin 2015, le décret 2015-709 du 22 juin 2015⁽²⁰⁾ met à jour les dispositions du Code de la Santé Publique conformément au règlement (CE) N°1234/2008. Ce règlement s'applique également aux médicaments homéopathiques et aux médicaments traditionnels à base de plantes, enregistrés à l'échelle nationale depuis le 1^{er} janvier 2016. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) a, par ailleurs, publié en septembre 2014 un avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain⁽³⁾ qui décrit également la base réglementaire et les procédures pratiques pour les applications de variations.

II.1.B) Procédures

Les variations en Europe sont classifiées en différentes catégories en fonction du niveau de risque pour la santé publique ou animale et en fonction de l'impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné.

Les différents types de procédures de variation en Europe se présentent de la façon suivante :

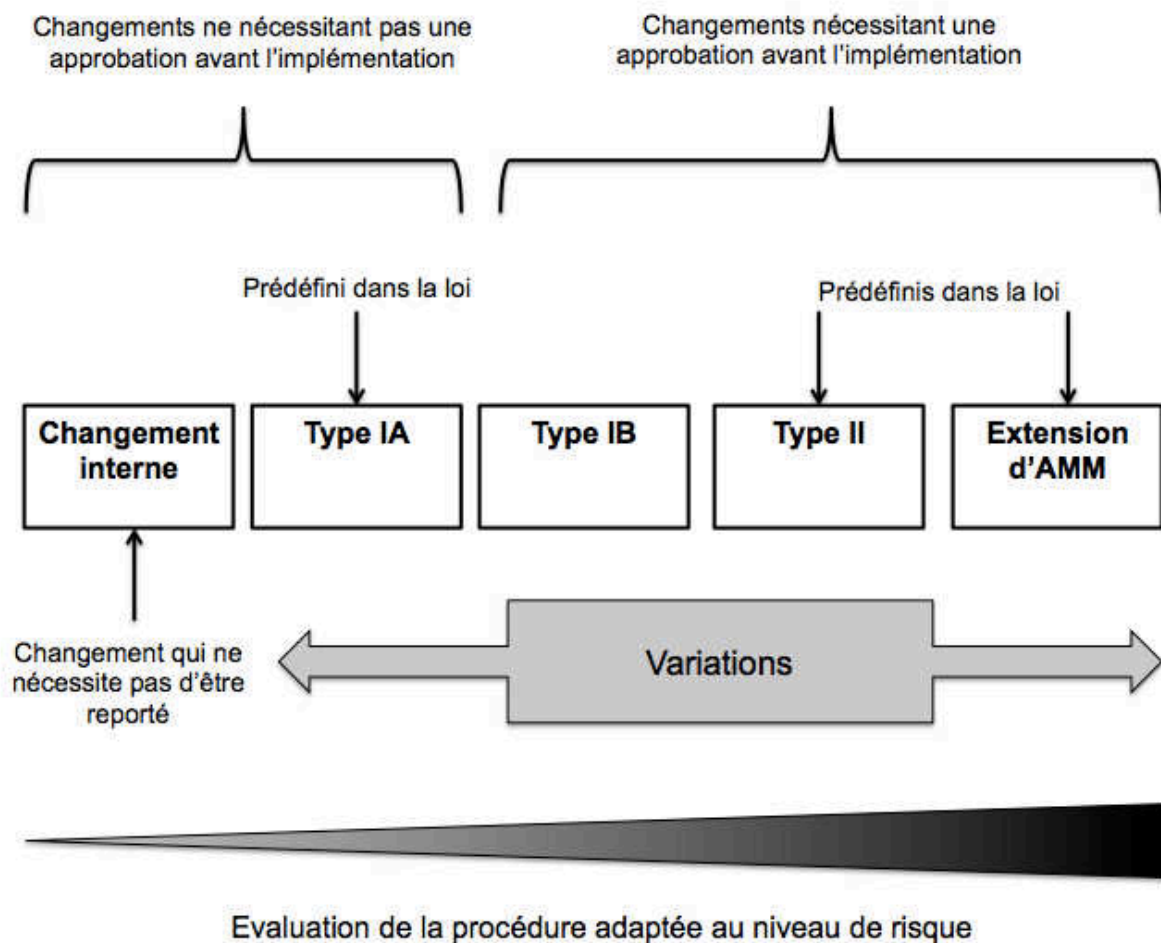


Figure 2 Les types de variation existant selon la réglementation européenne

Ainsi nous pouvons voir qu'il existe plusieurs types de procédures de variation en Europe, classées et évaluées en fonction du risque du changement sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. La procédure relative au changement interne ne sera pas détaillée ci-dessous, puisque ne nécessitant pas de report aux autorités, celle-ci est propre à chaque laboratoire pharmaceutique.

II.1.B.a) Variation d'importance mineure de type IA

La procédure pour ce type de variation est présentée dans les articles 8 et 14 du règlement européen (CE) N°1234/2008⁽¹⁸⁾.

La variation de type IA est considérée comme une variation mineure qui n'a qu'un impact minime ou inexistant au regard de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament. Il s'agit ainsi d'une variation appelée « *Do and tell* » dans le langage international, ce qui signifie que l'implémentation du changement peut être effectuée avant l'approbation de l'autorité compétente.

Une variation de type IA doit être soumise dans une période de douze mois suivant l'implémentation de celle-ci au niveau du site industriel. Cette soumission peut être faite sous la forme d'un rapport périodique qui permet au titulaire d'AMM de soumettre en une seule demande plusieurs variations de type IA implémentées au cours des douze derniers mois, en tenant compte des conditions de regroupement des variations qui seront décrites plus tard. Ainsi, il est bon, d'ors et déjà, de noter que les changements peuvent être regroupés dans une seule et même soumission.

L'autorité nationale, après avoir reçu la demande de variation, effectue son évaluation et rend son rapport dans les trente jours. L'acceptation de la soumission est implicite, c'est-à-dire que la demande est considérée comme accordée en l'absence de décision explicite dans le délai imparti.

Nous pouvons par exemple citer la suppression des sites de fabrication (y compris pour une substance active, intermédiaire ou produit fini, site d'emballage, fabricant responsable de la libération des lots, site où le contrôle des lots a lieu, ou fournisseur d'une matière première, d'un réactif ou d'un excipient) comme un potentiel exemple de changement aboutissant à une variation de type IA.

Il faut noter qu'il existe un type particulier de variation IA qui est appelé Type IA_{IN} pour « *Immediate Notification* » ou en français « Notification Immédiate ». Dans ce cas précis, la notification est soumise immédiatement après la mise en œuvre de la modification. Ceci concerne les variations nécessitant un besoin de surveillance continue du médicament concerné. La procédure d'évaluation de l'autorité nationale reste, toutefois, la même que pour les variations de type IA.

Un changement dans le nom et/ou dans l'adresse du titulaire de l'AMM est un exemple potentiel de changement pouvant aboutir à une variation de type IA_{IN}.

II.1.B.b) Variation d'importance majeure de type II

La procédure pour ce type de variation est présentée dans les articles 10 et 16 du règlement européen (CE) N°1234/2008⁽¹⁸⁾.

La variation de type II est considérée comme une variation majeure mais qui n'est toutefois pas une extension d'AMM dont la procédure est décrite plus bas. Une variation majeure a un impact significatif au regard de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament. Dans le langage international ce type de variation est intitulé « *Tell and do* » puisque l'approbation de l'autorité compétente doit être obtenue avant toute implémentation de celle-ci sur le site industriel. Ainsi les variations de type II nécessitent une évaluation aboutissant à la préparation d'un rapport d'évaluation qui constitue la base d'une décision.

La procédure conduisant à ce rapport d'évaluation est construite sur soixante jours qui peuvent être réduits à trente jours, s'il s'agit d'une variation urgente où une question de sécurité intervient, ou étendus à quatre-vingt-dix jours dans le cas particulier de modifications concernant le changement ou l'ajout d'indications thérapeutiques comme stipulé dans l'annexe V du règlement (CE) N°1234/2008⁽¹⁸⁾.

Le calendrier réglementaire débute lors de l'envoi de l'accusé de réception par l'autorité compétente, considérant la demande de variation comme valide. Cet accord, ou, au contraire, la décision de non-recevabilité, est envoyé dans les quatorze jours suivant la réception de la demande de variation. Ensuite, durant la période d'évaluation, l'autorité compétente peut demander au titulaire de fournir des informations supplémentaires dans un délai fixé. Enfin, en fonction de la procédure :

- La variation est considérée comme refusée en l'absence de décision explicite dans le délai imparti des soixante jours ou dans les trente jours la reprise d'évaluation après l'arrêt de l'horloge.
- Pour la variation de type II concernant un changement ou une adjonction d'indication thérapeutique et des variations visées dans la deuxième partie de

l'annexe V, la variation est considérée comme refusée en l'absence de décision explicite dans les quatre-vingt-dix jours suivant le début du calendrier ou dans les soixante jours après l'arrêt d'horloge.

Ainsi, une chronologie clairement prédéfinie est à suivre par l'industriel et par l'autorité compétente.

Le remplacement ou l'ajout d'un site de fabrication pour tout ou partie du processus de fabrication du produit fini est un exemple de changement aboutissant au dépôt d'une variation de type II.

II.1.B.c) Extension d'AMM

Les demandes d'extension d'AMM s'appliquent aux types de variation listés dans l'annexe I du règlement européen (CE) N°2008/1234⁽¹⁸⁾. Il s'agit, comme pour les variations de type II, d'une procédure de type « *Tell and do* » c'est-à-dire que la soumission doit être approuvée avant l'implémentation du changement au niveau du site industriel.

Une demande d'extension est évaluée selon la même procédure que celle appliquée pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché initiale à laquelle elle se rapporte, c'est-à-dire une procédure de deux à dix jours maximum. Nous ne détaillerons pas dans le cadre de cette thèse cette procédure mais il faut bien avoir à l'esprit qu'encore une fois, une chronologie clairement prédéfinie est à suivre pour ce type de procédure.

Le changement ou l'addition d'une nouvelle forme pharmaceutique peut être considéré comme une extension d'AMM.

II.1.B.d) Variation d'importance mineure de type IB

La procédure allouée aux variations de type IB est décrite dans les articles 9 et 15 du règlement européen (CE) N°2008/1234⁽¹⁸⁾.

La variation de type IB est une variation mineure qui n'est pas considérée comme une variation de type IA, ou une variation de type II ou encore une extension d'AMM.

La définition de ce type de variation est donc une définition négative. Il s'agit d'une variation dite « *Tell, wait and do* » dans le langage international puisque celle-ci ne doit pas être rejetée avant toute implémentation du changement sur le site industriel.

Les variations de type IB sont traitées selon une procédure de trente jours. Le calendrier réglementaire débute lors de l'envoi de l'accusé de réception par l'autorité compétente, considérant la demande de variation comme recevable. Cet accusé est envoyé dans les quatorze jours après la réception de la demande. Si l'autorité n'a pas donné un avis négatif au titulaire de l'AMM durant les trente jours d'évaluation, la variation peut être jugée comme acceptable.

La modification de la procédure d'un essai sur la substance active, sur une matière première, un réactif ou un produit intermédiaire utilisé dans le processus de fabrication de la substance active est un changement pouvant conduire à une variation de type IB.

II.1.B.e) Procédures spécifiques

Dans certains cas bien précis et clairement définis par le règlement européen (CE) N°2008/1234, certaines procédures sont mises en place.

Pandémie de grippe humaine : la procédure est décrite dans article 21 dudit règlement⁽¹⁸⁾.

Lorsqu'une pandémie de grippe humaine est dûment reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou par la communauté, les autorités compétentes, ou la Commission Européenne (dans le cadre d'une procédure centralisée) peuvent exceptionnellement et temporairement accepter une modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un vaccin contre la grippe humaine, si certaines données cliniques ou non cliniques ne sont pas disponibles. Ces données devront être soumises par le titulaire dans un délai fixé par l'autorité compétente.

Mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité : la procédure est décrite dans l'article 22 dudit règlement⁽¹⁸⁾.

Il faut entendre par restriction de sécurité urgente une modification temporaire des informations sur le produit concernant notamment un ou plusieurs éléments du RCP comme les indications, la posologie, les contre-indications ou les mises en garde.

Il est stipulé que lorsque, dans l'éventualité d'un risque pour la santé publique, dans le cas des médicaments à usage humain, ou d'un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, dans le cas des médicaments vétérinaires, une restriction de sécurité urgente peut être initiée par un titulaire d'AMM ou imposée par l'autorité compétente. Si aucune objection n'est soulevée par les autorités compétentes dans les vingt-quatre heures qui suivent la réception de ces renseignements, les mesures de restriction urgentes sont réputées acceptées. Le titulaire aura dès lors quinze jours pour soumettre la demande de modification correspondante.

II.2) Etats-Unis d'Amérique

Selon la nature du changement, la FDA peut exiger, une nouvelle demande appelée *New Drug Application* (NDA), un supplément NDA, une nouvelle demande pour un produit biologique appelée *Biologics Licence Application* (BLA) ou un supplément BLA, ou encore une simple notification dans ce que l'on trouvera dans *l'Annual Report*. Ainsi les changements importants peuvent nécessiter une approbation avant la distribution du médicament ayant subi le changement industriel contrairement à l'Europe où l'approbation doit être obtenue avant l'implémentation. Les critères d'évaluation sont relatifs, ici, à l'efficacité et à la sécurité du médicament alors qu'au niveau européen, l'évaluation du changement était notamment construite sur l'impact impact de celui-ci au niveau de la qualité du médicament.

II.2.A) Bases légales

II.2.A.a) Textes contraignants

La section 506A du *Federal Food Drug and Cosmetic Act* décrit la réglementation actuelle s'appliquant aux suppléments pour les NDA⁽²¹⁾.

De plus, le *Code of Federal Regulations* (CFR) comporte des parties relatives aux variations réglementaires qui sont les suivantes :

- 21 CFR Part 314 : *Application for FDA Approval to Market a New Drug*⁽²²⁾
- 21 CFR Part 600 : *Biological Products*⁽²³⁾
- 21 CFR Part 601 : *Licensing*⁽²⁴⁾

La disposition de 1997 sur la Loi sur la Modernisation de l'Administration des Médicaments et des Produits Alimentaires, appelée *Food and Drug Administration Modernization Act* a été mise en œuvre en 2004. Cette loi exige que les fabricants évaluent les effets des changements de fabrication sur l'identification, le dosage, la qualité, la pureté et la puissance d'un médicament ou d'un produit biologique, car ces facteurs sont liés à la sécurité et à l'efficacité du produit. La loi énonce également les exigences relatives aux modifications nécessitant les différents types de suppléments ou une notification dans *l'Annual Report*. Le 21 CFR Part 314.70 intitulé « *Supplements and other changes to an approved application* » qui peut être traduit en français par « Suppléments et autres modifications apportées à une demande approuvée » codifie cette loi⁽²⁵⁾.

II.2.A.b) Guidances for Industry

La FDA a émis plusieurs lignes directrices appelées « *Guidance for Industry* » afin d'aider les sponsors dans le management des changements industriels. Les différentes lignes directrices en lien avec la gestion des modifications sont listées ci-dessous :

- *Guidance for Industry: CMC Postapproval Manufacturing Changes to be Documented in Annual Reports*⁽²⁶⁾ : cette ligne directrice apporte des recommandations aux sponsors concernant les changements industriels qui présenteront un risque minime d'effets négatifs sur la qualité du produit, et par conséquent, pourront être déclarés dans un rapport annuel en vertu du 21 CFR Part 314.70.
- *Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA*⁽²⁷⁾ : cette ligne directrice apporte des recommandations aux sponsors qui ont l'intention d'effectuer des modifications après approbation en vertu de la section 506A *Federal Food Drug and Cosmetic Act* et du 21 CFR Part 314.70. Ces

recommandations couvrent les catégories de reports recommandées pour les modifications post-approbation pour les médicaments autres que la biotechnologie et les produits biologiques synthétiques.

- *Draft Guidance for Industry: CMC Postapproval Manufacturing Changes for Specified Biological Products to be Documented in Annual Reports*⁽²⁸⁾ : cette ligne directrice apporte des recommandations sur les changements de fabrication après approbation pour des produits spécifiés concernant les catégories de modifications à un BLA approuvé à notifier dans le rapport annuel en vertu du 21 CFR Part. 601.12.
- *Guidance for Industry: Changes to an Approved Application: Biological Products*⁽²⁹⁾ : cette ligne directrice apporte, comme la précédente, des recommandations en vertu du 21 CFR 21 Part. 601.12 s'appliquant aux changements relatifs à un BLA approuvé.

II.2.B) Différence de procédure entre médicament et produit biologique

Il est à noter qu'en fonction du type de médicament, le changement industriel peut être classifié de manière différente et donc le type de soumission à fournir peut également différer. En effet, la FDA distingue la réglementation relative au médicament biologique par rapport au médicament qui ne l'est pas. Nous nommerons ci-dessous les types de soumission en fonction du type de médicament.

Médicament non biologique

Les modifications apportées à une NDA ou une ANDA approuvées sont catégorisées en quatre types de rapport en fonction de l'impact du changement sur l'identité, la force, la qualité, la pureté ou l'activité du produit au regard de la sécurité et de l'efficacité du produit.

Catégorie	Impact	Catégorie de la déclaration
1	<i>Major</i>	<i>Prior Approval Supplement (PAS)</i>
2	<i>Moderate</i>	<i>Supplement – CBE in 30 days</i>
3	<i>Moderate</i>	<i>Supplement – CBE</i>
4	<i>Minor</i>	<i>Annual Report</i>

Tableau 3 Classification du changement impactant un NDA

Il est à noter qu'il existe deux catégories de déclaration pour un changement de type modéré. La catégorie 2 correspond à un *Change Being Effective (CBE) in 30 days* ce qui signifie que le sponsor doit soumettre le supplément à la FDA trente jours avant la distribution du produit. Pour la catégorie 3, la soumission du supplément et la distribution du produit peuvent être faites simultanément. Ces catégories seront détaillées ci-dessous.

Médicament biologique

Les modifications apportées à un BLA approuvé sont quant à elles regroupées en trois types de rapport toujours en fonction de l'impact du changement sur l'identité, la force, la qualité, la pureté ou l'activité du produit au regard de la sécurité et de l'efficacité du produit.

Impact	Catégorie de la déclaration
<i>Sustantial potential</i>	<i>Prior Approval Supplement (PAS)</i>
<i>Moderate potential</i>	<i>Supplement – CBE in 30 days</i>
<i>Minimal potential</i>	<i>Annual report</i>

Tableau 4 Classification du changement impactant un BLA

II.2.C) Procédures

Nous avons pu voir que, dans ses textes, la FDA définit clairement des procédures à mettre en place pour la soumission de variations suite à des modifications post-approbation. Lorsqu'une procédure est applicable aux produits biologiques et aux produits non biologiques, nous décrivons celle qui est applicable à la première catégorie citée.

Il est à noter que certains changements ne nécessitent pas forcément de notification et sont appelés « *Not reporting* ». Ces derniers n'exigent ni accord préalable de l'autorité compétente ni notification écrite. Ils ne sont d'ailleurs décrits ni dans le 21 CFR ni dans les lignes directrices de la FDA et sont donc gérés de façon interne. Nous ne détaillerons donc pas ces changements même s'il faut avoir à l'esprit que ces modifications doivent être enregistrées, archivées et disponibles en cas de demandes lors d'une inspection de la FDA.

II.2.C.a) Annual report : Rapport annuel

L'*Annual Report* ou «Rapport Annuel » en français est décrit dans la section 601.12(d) du 21CFR⁽³⁰⁾. Il s'agit ici de la catégorie correspond à la catégorie 1 c'est-à-dire les modifications mineures qui correspondent à des changements dans le produit, le processus de production, les contrôles de qualité, l'équipement, les installations ou le personnel responsable qui risquent d'avoir un effet négatif sur l'identité, la résistance, la qualité, la pureté ou la puissance du produit ou l'efficacité du produit.

Le sponsor doit documenté ces changements dans un rapport annuel soumis chaque année dans les soixante jours suivant la date d'anniversaire de l'autorisation d'application. Ce rapport regroupe ainsi tous les changements des douze derniers mois relatifs à un produit qui ne nécessitent pas une approbation préalable à leur mise en œuvre. Cette notification s'effectue à l'intention du Center for *Biologics Evaluation and Research* (CBER)

Les données générées sont soumises en une seule fois à la FDA et celles-ci doivent être correctement archivées afin d'être disponibles en cas d'inspection. Une fois que la FDA a réceptionné cette soumission, les données font l'objet d'une première lecture afin de déterminer l'acceptabilité de l'*Annual Report*. Celle-ci dure quatre-vingt-dix jours et consiste à juger si le choix de l'*Annual Report* est justifié. Si ce n'est pas le cas, le sponsor est immédiatement prévenu. Une deuxième lecture est ensuite effectuée, cette fois-ci plus complète mais qui ne doit pas dépasser les cent-quatre-vingts jours à compter de la date de réception. Si aucune remarque n'est soulevée, un mémorandum à l'intention du sponsor est préparé.

Les types de changements susceptibles d'être inclus dans un *Annual Report* sont par exemple :

- La suppression ou la réduction d'un ingrédient destiné uniquement à affecter la couleur du produit.

- Une prolongation de la période de péremption basée sur des données complètes sur la durée de conservation des lots de production obtenus à partir d'un protocole approuvé dans la demande.
- Un changement dans le système de fermeture de conteneur pour un produit non stérile.
- L'ajout ou la révision d'une procédure analytique alternative offrant la même assurance ou une assurance accrue de l'identité, de la force, de la qualité, de la pureté ou de l'activité du matériau.

II.2.C.b) Modifications effectives immédiatement : CBE 0

Dans certains cas, les modifications doivent faire l'objet d'une procédure appelée CBE-0. Cette procédure est surtout applicable pour les médicaments non biologiques dans le cas de changements impactant les NDA et est décrite dans 21 CFR. Part 314.70(c)⁽³¹⁾.

La FDA peut désigner une catégorie de modifications aux fins de prévoir que, en cas de changement de cette catégorie, le titulaire d'une NDA approuvée peut commencer la distribution du produit médicamenteux concerné dès réception par l'autorité d'un supplément pour la modification. L'agence aura, elle, six mois pour effectuer son travail de revue.

Les changements pouvant faire l'objet d'un CBE-0 sont par exemple :

- L'ajout d'une spécification ou le changement dans une méthode afin de fournir un niveau d'assurance accrue dans le produit.
- Des modifications apportées à l'étiquetage pour refléter les informations nouvellement acquises.
- Des modifications apportées à l'étiquetage pour ajouter ou renforcer une contre-indication, un avertissement, une précaution ou un effet indésirable.

II.2.C.c) Modifications effectives dans les 30 jours : CBE 30

Le CBE 30 s'applique pour des modifications dites modérées, de niveau 2. Pour les produits biologiques, ce type de soumission est décrit dans la section 601.12(c) du 21CFR⁽³⁰⁾. Un supplément CBE-30 doit être soumis pour toute modification du

produit, du processus de production, des contrôles de qualité, de l'équipement, des installations ou du personnel responsable susceptible d'avoir un effet négatif sur l'identité, la force, la qualité, la pureté ou la puissance du produit, car il peut être lié à la sécurité ou à l'efficacité du produit.

Comme leur nom l'indique, ces modifications nécessitent une soumission de supplément au CBER au moins trente jours avant la distribution du produit réalisé en utilisant la modification. Si la FDA ne soulève pas d'objection dans cette période, le changement peut être mis en œuvre et le produit peut être distribué.

La FDA peut demander un complément d'information ou un *Pre-Approval Supplement* (modification de catégorie supérieure qui sera décrite ci-dessous) dans les 30 jours suivant la réception de la demande de modification, le sponsor a alors obligation de ne pas distribuer son produit et de répondre à la demande de la FDA.

De plus, il faut savoir que le CBER est en droit de refuser la demande de supplément, même si celle-ci est déjà mise en œuvre et que le produit est distribué. Dans ce cas, cela engendre un arrêt immédiat de la distribution du produit concerné.

Les changements suivants peuvent être considérés comme des modifications modérées de type 2 et peuvent donc faire l'objet d'un CBE-30 :

- Une augmentation ou une diminution de l'échelle de production lors des étapes de finition impliquant différents équipements.
- Remplacement de l'équipement avec un principe de conception et d'exploitation similaire, mais non identique, n'affectant pas la méthodologie de traitement ni les paramètres de fonctionnement du procédé.

II.2.C.d) Prior-Approval Supplements : PAS

Le *Prior-Approval Supplement* (PAS) concerne les modifications dites majeures de niveau 1. Les modifications et la procédure les concernant sont décrites, pour les produits biologiques, dans la section 601.12(b) du 21CFR⁽³⁰⁾. Un supplément doit être soumis pour tout changement du produit, du processus de production, des contrôles de qualité, de l'équipement, des installations ou du personnel responsable

susceptible d'avoir un effet négatif sur l'identité, la force, la qualité, la pureté ou la puissance du produit, car ils peuvent être liés à la sécurité ou à l'efficacité du produit.

Le sponsor doit obtenir l'approbation du supplément auprès de la FDA avant la distribution du produit fabriqué en utilisant le changement. Une fois l'approbation obtenue, sans aucune objection soulevée, le CBER en informe le sponsor qui peut alors distribuer son produit. Les délais de revue par le CBER sont clairement définis en fonction du changement effectué. Ainsi :

- Il y a 4 mois de revue pour un changement CMC ou un changement de fabrication.
- Il y a 6 mois de revue pour un changement d'étiquetage sans données cliniques.
- Il y a 10 mois de revue pour un changement d'étiquetage incluant des données cliniques.

Un sponsor peut demander à la FDA d'accélérer son examen d'un supplément pour des raisons de santé publique ou si un retard dans la modification décrite dans celui-ci imposerait une difficulté extraordinaire au demandeur.

Les changements suivants peuvent être considérés comme des modifications de catégorie 1 devant faire l'objet d'un PAS :

- Des changements dans la formulation qualitative ou quantitative, y compris les ingrédients inactifs, ou dans les spécifications qui ne rentrent pas dans les précédentes catégories de modifications.
- Des modifications nécessitant l'achèvement d'une étude humaine appropriée pour démontrer l'équivalence de l'identité, de la résistance, de la qualité, de la pureté ou de l'activité du produit, en relation avec la sécurité ou l'efficacité du produit.
- Des modifications de la méthode d'élimination ou d'inactivation du virus ou de l'agent adventice.
- Des changements dans le matériel source ou la lignée cellulaire.

- Une création d'une nouvelle *Master Cell Bank* ou d'une nouvelle *Master Cell Seed*.
- Des modifications susceptibles d'affecter l'assurance de la stérilité du produit, telles que les changements de méthode de stérilisation du produit ou du composant, ou l'ajout, la suppression ou la substitution d'étapes dans une opération de traitement aseptique.

II.3) Canada

II.3.A) Bases légales

Il faut savoir que l'autorité compétente canadienne, *Health Canada*, classe les changements et décrit leur gestion en fonctionnement de l'enregistrement du médicament.

Il existe tout d'abord un type de changements intitulé *Post-Drug Identification Number Changes* applicable pour les médicaments réglementés sous la *Part C, Division 1 du Food and Drug Regulations*⁽³²⁾. Il s'agit de médicaments qui ne sont pas considérés comme « *New Drugs* ». Une ligne directrice décrit la façon de gérer ces changements, il s'agit du *Guidance Document : Post-Drug Identification Number (DIN)*⁽³³⁾. Ces changements ne seront pas détaillés car la réglementation les régissant est moins complète que celle pour les « *New Drugs* ».

Il existe un autre type de changements applicable pour la majeure partie des médicaments qui sont appelés « *New Drugs* » et régis sous la partie C.08.001 du *Food and Drug Regulations*⁽³⁴⁾. Pour résumer, ces « *New Drugs* » sont des médicaments significativement différents par rapport à ceux qui étaient enregistrés auparavant au Canada. Les changements sont alors appelés *Post-Notice of Compliance (NOC) Changes*. Il existe un document réglementaire relatif à la gestion et à la classification de ces changements intitulé *Framework Document : Post-Notice of Compliance Changes*⁽³⁵⁾.

De plus, des lignes directrices caractérisent ces changements en fonction de leur type :

- Ainsi des changements impactant possiblement la sécurité et l'efficacité sont décrits par le *Guidance Document : Post-Notice of Compliance Changes : Safety and Efficacy Document*⁽³⁶⁾. Ce document contient les instructions sur le type de procédure, la classification du changement, et donne des exemples spécifiques ainsi que les données supportant le changement à fournir.
- De la même manière, il existe pour les changement relatifs à la qualité le *Guidance Document : Post- Notice of Compliance Changes : Quality Document*⁽³⁷⁾, qui contient le même type d'informations.

II.3.B) Procédures

A la manière de l'Union Européenne ou des Etats-Unis d'Amérique, le Canada a réglementé en plusieurs niveaux les procédures de dépôt et d'approbation d'un changement. Des similarités peuvent exister par rapport à la réglementation américaine, mais nous allons voir qu'encore une fois, des règles bien spécifiques existent pour ce pays.

II.3.B.a) Level IV – Records of change

Les *records of change*, ou en français les enregistrements de changement concernent le niveau le plus faible des changements : le niveau IV. Cette procédure ne concerne que les changements susceptibles d'impacter la qualité du produit. C'est un niveau défini négativement : les changements qui ne sont classifiés ni dans le niveau I, ni dans le II ou le III relèvent du niveau IV et ne devraient pas voir d'impact sur l'innocuité, l'efficacité, la qualité ou l'efficience du médicament. Les modifications incluses dans cette catégorie peuvent être mises en œuvre par le promoteur sans examen préalable de *Health Canada*.

Toutefois, même si la demande de changement n'est pas soumise, le sponsor ou le fabricant se doit de conserver ce changement dans le dossier pharmaceutique du produit, et le changement doit être conforme aux requis des *Good Manufacturing Practices* (GMP) présentés dans le *Food and Drug Regulations*.

Les changements suivants peuvent être classifiés dans la procédure de niveau IV :

- Utilisation d'un nouveau site de conditionnement secondaire
- Addition de nouveaux équipements de conditionnement secondaire ou d'étiquetage.

II.3.B.b) Level III – Annual Notifications

Les *Annual Notifications*, ou notifications annuelles en français, sont les procédures appliquées aux changements de niveau III. Ces changements auront un impact minimal sur l'innocuité, l'efficacité, la qualité ou l'efficience du médicament. Cet impact concerne autant la sécurité, l'efficacité ou la qualité du médicament.

Tout changement inclus dans cette catégorie peut être implémenté sans la revue préalable de données supportant le changement par l'autorité canadienne, *Health Canada*.

Un changement de niveau III devrait être soumis au moment où le changement est mis en œuvre ou soumis pendant la période de notification annuelle de médicament. Ce changement doit être soumis selon un formulaire bien précis, nommé *the Post-Notice of Compliance (NOC) Changes: Level III change form*. Cette procédure n'exige pas la soumission d'une *Cover Letter* ou des données supportant le changement même si celles-ci doivent toujours être disponibles en cas de demande par l'autorité.

Dans certains cas, après la mise en œuvre d'un changement de niveau III et si la prise de connaissance de *Health Canada* à ce changement est jugée nécessaire, le promoteur ou le sponsor peut être invité à déposer une notification immédiate.

Par ailleurs, même si cette façon de notifier annuellement ce type de changement est possible, l'autorité canadienne recommande, pour tout type de médicament, que les changements de qualité soient déposés au moment de la mise en œuvre du changement. Il en est de même pour les changements liés à la sécurité ou à l'efficacité.

Les changements suivants relèvent du niveau III de classification canadienne :

- Modification de procédés analytiques dans le but d'améliorer la précision, la spécificité ou la sensibilité de la méthode
- Modification de spécifications par addition d'un test ou restriction des limites fixées.

II.3.B.c) Level II – Notifiable changes

Les changements de niveau II, appelés *Notifiable Changes*, sont des changements ayant un impact potentiel sur l'innocuité, l'efficacité, la qualité et/ou l'efficience mais qui n'exigent pas l'obtention d'un avis de conformité. Il est stipulé que seuls sont concernés les médicaments biologiques et vétérinaires pour l'impact sur la qualité puisque tout changement sur un médicament humain ayant un impact sur la qualité est classé soit dans le niveau I soit dans le niveau III.

Les changements inclus dans cette catégorie de rapport doivent être déposés, avec les données, supportant le changement, recommandées, à *Health Canada* en tant que modification à déclaration obligatoire. Un tel change ne doit pas être mis en œuvre par le promoteur avant qu'une lettre de non-objection, *No Objection Letter*, (NOL) ait été émise.

Concernant l'impact sur l'efficacité ou la sécurité, il existe deux types de changements de niveau II :

- Les *Level II 90 day* : il s'agit d'un changement d'étiquetage qui améliore potentiellement la gestion des risques pour la population indiquée pour l'utilisation du médicament.
- Les *Level II 120 day* : il s'agit d'un changement de l'étiquetage qui n'affecte pas les conditions d'utilisation mais dont une approbation préalable par l'autorité canadienne est nécessaire.

Les changements de qualité de niveau II, appelés *Moderate Quality Changes*, ont un potentiel modéré d'avoir un effet négatif sur l'identité, la résistance, la qualité, la pureté ou l'activité du produit médicamenteux, car ces facteurs peuvent être liés à l'innocuité ou à l'efficacité du produit médicamenteux.

Les changements de niveau II doivent être soumis aux autorités compétentes canadiennes avec leurs données, supportant le changement, et l'approbation est nécessaire pour l'implémentation du changement. A la suite de la soumission du package, le sponsor recevra dans les semaines qui suivent une notification écrite d'acceptabilité de la part de l'autorité canadienne. A ce moment, démarre le calendrier de revue et d'évaluation de l'autorité et si, à partir de ce moment, le sponsor ne reçoit pas dans les quatre-vingt-dix jours un refus, via la lettre de non-objection, alors il peut mettre en œuvre le changement.

Il est bon de noter qu'à l'instar de ce qu'il se fait en Europe (et qui sera développé plus tard) des changements de niveau II, liés en entre eux et impactant la qualité peuvent être soumis en un seul et même package. Il en est de même pour des changements impactant la sécurité et l'efficacité du médicament.

Les changements suivants peuvent être considérés de niveau II :

- Remplacement ou addition d'un site de fabrication où sont effectués des tests.
- Suppression d'une méthode analytique.
- Augmentation de la période de péremption.

II.3.B.d) Level I – Supplements

Les *Supplements* sont les procédures appliquées pour les changements de niveau I. Il s'agit des changements considérés comme significativement différents comme il est spécifié dans la partie C.08.003 du *Food and Drug Regulations*⁽³⁴⁾ et qui ont un impact potentiellement significatif sur l'innocuité, l'efficacité, la qualité et/ou l'efficience du médicament.

Les modifications incluses dans cette catégorie de déclaration doivent être déposées avec *Health Canada* à titre de supplément avec ses données supportant le changement selon un certain format de soumission :

- Via une *Supplemental New Drug Submission* (SNDS) si la soumission originale est une *New Drug Submission* (NDS).

- Via une *Supplemental Abbreviated New Drug Submission* (SANDS) si la soumission originale est une *Abbreviated New Drug Submission* (ANDS).

Le changement peut ne pas être mis en œuvre par le sponsor avant qu'une *Notice of Compliance* (CNO), ou avis de conformité en français, ait été émise. Cette soumission est envoyée à l'autorité compétente qui procède à la revue et à l'évaluation du changement dans les six à douze mois.

Les changements suivants peuvent être classifiés en niveau 1 :

- Modification de la spécification de la substance active pour un essai de stérilité.
- Addition d'une nouvelle forme posologique.

II.4) Japon

II.4.A) Bases légales

La base légale concernant les changements post-approbation au Japon est définie dans le *Pharmaceutical and Medical Device Act*⁽³⁸⁾. Il y est dit que le titulaire d'un produit approuvé est éligible à appliquer des modifications dans des éléments approuvés du dossier. Selon le type de changement, celui-ci doit être soumis soit à l'agence japonaise *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) soit au gouverneur préfectoral en question.

II.4.B) Types de changements

Il existe dans la réglementation japonaise deux types de soumission pour les changements post-approbation qui sont :

- Le *Minor Change Notification* (MCN)
- Le *Partial Change Application* (PCA)

La classification d'un changement dans l'une ou l'autre de ces catégories est en soit quelque peu différente des classifications vues précédemment. En effet, cette classification ne se fait pas selon une liste pré-établie de changements mais selon le

contenu de l'*Application Form* (AF). Il s'agit donc ici d'une approche spécifique pour un produit précis. L'*Application Form* se trouve dans le Module 1 du dossier d'autorisation de mise sur le marché et comprend les informations suivantes :

- Nom de marque du médicament
- Composition qualitative et quantitative du médicament
- Procédures de fabrication
- Dosage et administration
- Indications
- Conditions de stockage et période de validité
- Spécifications et tests analytiques
- Sites de fabrication

Tout changement relatif aux termes de ce document est considéré comme ayant un impact réglementaire et devra donc être soumis aux autorités japonaises.

Il faut partir d'un premier principe défini dans l'Article 47 de l' *Enforcement Regulations of the Pharmaceutical and Medical Device Act* : tout changement qui n'est pas compris parmi les suivants peut être approuvé selon une *Minor Change Notification*⁽³⁹⁾.

- Changement des procédures de fabrication qui affectent la qualité, les caractéristiques, l'efficacité et la sécurité des produits finaux.
- Suppression ou modification des spécifications et des méthodes analytiques.
- Changement des procédés de fabrication concernant l'inactivation ou l'élimination des agents pathogènes.
- Ajout, changement ou suppression d'une posologie, d'un mode d'administration ou d'une indication.
- Tout autre changement susceptible d'affecter la qualité, l'efficacité ou la sécurité des produits finaux.

Il faut noter que pour les produits biologiques, tout changement au niveau de la fabrication relève de la procédure *Partial Change Application*.

De plus, la façon dont est écrite l'information dans l'Application Form est importante pour décider si le changement sera soumis via une *Partial Change Application* ou une *Minor Change Notification*.

- Si le changement impacte une information critique écrite entre ces signes <<>>, alors le changement peut impacter la qualité et la sécurité du produit et cela engendre donc la soumission d'une *Partial Change Application*.
- Si le changement impacte une information non critique écrite entre ces signes 『』 alors le changement n'impacte pas la qualité ou la sécurité du produit et celui-ci peut être soumis selon une *Minor Change Notification*.
- Si le changement impacte une information n'étant pas encadrée par un signe quelconque, alors cela engendre une *Partial Change Application*.

Ainsi, lors de la rédaction d'un dossier pour le Japon, il est très important de s'appliquer à utiliser l'un des signes afin d'éviter des soumissions superflues.

II.4.C) Procédures

II.4.C.a) Minor Change Notification

La procédure de *Minor Change Notification* peut donc être effectuée pour tout changement n'impactant pas la qualité et/ou la sécurité du produit. Cette procédure est décrite dans l'Article 48 de l'*Enforcement Regulation of the Pharmaceutical and Medical Device Act*⁽³⁹⁾. La soumission doit être effectuée au maximum dans les trente jours suivant la modification mineure effectuée selon le formulaire intitulé *Format No. 24 to the Minister of Health, Labour and Welfare*.

Il faut noter que ces notifications doivent être incluses dans la prochaine opportunité de soumettre une *Partial Change Application* afin qu'elles soient réévaluées à cette occasion.

Il est recommandé de consulter au préalable l'agence japonaise afin de s'assurer de la bonne classification du changement pour une procédure *Minor Change Notification*. En effet, si, par exemple au cours d'une inspection, il est découvert qu'un changement a été traité via une *Minor Change Application* alors qu'il devait

être soumis via une Partial Change Application, il est considéré comme invalide et l'industriel peut être poursuivi pour violation de *Pharmaceutical Affairs Law*⁽⁴⁰⁾.

II.4.C.b) Partial Change Application

La *Partial Change Application* est la soumission d'une demande de modification pour tout changement pouvant impacter la qualité et/ou la sécurité du médicament. Cette procédure est décrite dans l'Article 46 de l'*Enforcement Regulation of the Pharmaceutical and Medical Device Act*⁽³⁹⁾.

Il s'agit d'une variation majeure requérant une approbation préalable à l'implémentation par la PMDA. La variation doit être soumise selon le formulaire intitulé *Format No. 23 to the Minister of Health, Labour and Welfare*.

Il faut compter environ un an d'évaluation pour obtenir l'approbation de l'agence.

II.5) Synthèse des différentes réglementations dans les 4 grandes aires mondiales

II.5.A) Do and record

	Union Européenne	Etats-Unis	Canada	Japon
Type de variation			Changement mineur (Level IV – Record of change)	
Impact du changement			Impact inattendu sur la sécurité, l'efficacité, la qualité ou l'efficience du médicament	
Soumission aux autorités			Pas de soumission Archivage chez le sponsor ou le fabricant	
Implémentation			Implémentation immédiate	

Tableau 5 Comparatif des procédures de variation dites « Do and Record »

II.5.B) Do and tell

	Union Européenne	Etats-Unis	Canada	Japon
Type de variation	Type IA ou type IA _{IN}	Changement mineur	Changement mineur (Level III Annual notification)	Changement mineur (minor change notification)
Impact du changement	Impact minime ou inexistant au regard de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament	Impact minimal sur l'identité, le dosage, la qualité, la pureté ou l'efficacité	Impact minimal sur la sécurité, l'efficacité, la qualité ou l'efficience du médicament	Non décrit dans l'Application Form ou inscrit entre les signes 『 』
Soumission aux autorités	Type IA : notification dans les 12 mois suivant l'implémentation Type IA _{IN} : notification immédiate suivant l'implémentation Délai d'évaluation : 30 jours	Via l'Annual Report	Soumission immédiate aux autorités ou via l'Annual Notification	Notification dans les 30 jours après l'implémentation
Implémentation	Avant la notification	Avant la déclaration	Avant la déclaration ou la notification	Avant la notification

Tableau 6 Comparatif des procédures de variation dites « Do and Tell »

II.5.C) Tell and do

	Union Européenne	Etats-Unis	Canada	Japon
Type de variation	Type IB	Changement modéré (Change Being Effected)	Changement modéré (Level II Notifical change)	
Impact du changement	Impact mineur au regard de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament (définition négative)	Impact modéré sur l'identité, le dosage, la qualité, la pureté ou l'efficacité	Impact potentiel sur la sécurité, l'efficacité, la qualité et/ou l'efficience	
Soumission aux autorités	Avant l'implémentation Délai d'évaluation : 30 jours	CBE 30 : 30 jours avant la mise sur le marché CBE 0 : au moment de la mise sur le marché	Soumission préalable : 90 jours avant l'implémentation	
Implémentation	Possible sans retour des autorités après 30 jours après l'accusé de réception	CBE 30 : 30 jours après la soumission CBE 0 : simultanément à la soumission	Si pas de retour de l'autorité 90 jours après la notification d'acceptabilité : implémentation	

Tableau 7 Comparatif des procédures de variation dites « Tell and Do »

II.5.D) Tell, wait and do

	Union Européenne	Etats-Unis	Canada	Japon
Type de variation	Type II	Changement majeur (Prior approval supplement)	Changement majeur (Level I Supplement)	Changement majeur (Partial change Application)
Impact du changement	Impact significatif au regard de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament	Impact significatif sur l'identité, le dosage, la qualité, la pureté ou l'efficacité	Impact significatif sur la sécurité, l'efficacité, la qualité et/ou l'utilisation efficace du médicament	Risque significatif d'avoir un impact sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit (décrit dans l'Application Form)
Soumission aux autorités	Soumission avant l'implémentation Délai d'évaluation : 60 à 90 jours	Soumission avant implémentation Délai d'évaluation : 4 mois	Soumission avant l'implémentation Délai d'évaluation : 6 à 12 mois	Soumission avant implémentation Délai d'évaluation : 12 mois
Implémentation	Après approbation des autorités	Après approbation des autorités	Après approbation des autorités	Après approbation des autorités

Tableau 8 Comparatif des procédures de variation dites « Tell, Wait and Do »

Nous avons vu que dans la majorité des pays, il existe une classification réglementaire précise des changements, au regard de leur impact sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du médicament. Découlent de cette classification des procédures spécifiques pour soumettre ces variations aux autorités de santé. Cela permet aux industriels d'estimer le délai de retour des autorités à partir de la date de soumission des variations afin d'anticiper l'implémentation du changement sur le site de fabrication. Nous pouvons constater que d'un pays à un autre, les délais d'évaluation peuvent considérablement varier ce qui oblige le titulaire à mettre en place une période de transition très longue entre le premier et le dernier pays ayant approuvé le changement.

III) STRATEGIE AUTOUR DE LA REGLEMENTATION EUROPEENNE

Il a été vu dans les deux précédentes parties que tout changement industriel ayant un impact sur le dossier d'AMM amène une obligation de notification, de déclaration ou de soumission du titulaire aux autorités de santé. Cela peut engendrer de longues procédures qui empêchent une implémentation immédiate du changement sur le site industriel. Nous pouvons donc facilement imaginer qu'il est très important et très intéressant pour l'industriel d'établir des stratégies d'une part pour éviter de devoir déclarer tout changement via une stratégie de rédaction ou d'alléger la lourdeur administrative des procédures de variation via des stratégies de dépôt. C'est ce que nous allons étudier dans cette partie, dans un point de vue européen.

III.1) Stratégie de rédaction du Module 3

III.1.A) L'importance du niveau de détail

Lorsque l'industriel rédige le Module 3 du dossier d'AMM initial, il est important pour lui de ne mentionner que les paramètres et les données pertinents et critiques et de différencier ces informations de celles qui relèvent des Bonnes Pratiques de Fabrications et de l'Assurance Qualité qui sont, elles, gérées par la documentation qualité interne⁽¹⁴⁾.

Ainsi, l'agence européenne a rédigé un document intitulé « *Reflection paper on a proposed solution for dealing with minor deviations from the detail described in the Marketing Authorisation for human and veterinary Medicinal Products* »⁽⁴¹⁾. Celui-ci traite des déviations avec le dossier d'AMM relatives au processus de fabrication et aux méthodes analytiques. Il y est évoqué quelques indications sur la façon de rédiger le Module 3 du dossier d'AMM.

Il y est stipulé de privilégier une bonne communication entre les départements des affaires réglementaires et les opérations de fabrication afin de minimiser les détails inutiles dans le dossier qui pourraient causer des écarts facilement imaginables engendrant un dépôt de variation. Il est important de noter que les détails entrant dans le champ d'application des Bonnes Pratiques de Fabrication peuvent ne pas être inclus dans le dossier d'AMM et dans les soumissions. Ceci est intéressant

puisque des mises à jour régulières de ces détails non obligatoires du dossier, y compris la suppression des détails inutiles, peuvent amener à des variations qui peuvent être évitées.

Ce document stipule une dernière information liée au niveau de détail. Il y est expliqué que les procédures d'exploitation standard et les détails sur les marques et les modèles d'équipement soumis avec une demande d'autorisation de mise sur le marché ne sont pas considérés comme des éléments définissant les exigences de cette autorisation de mise sur le marché. Ainsi le titulaire d'AMM peut ne pas détailler ces informations afin d'éviter une soumission lorsqu'il effectuera des changements liés à ces informations.

Ainsi cette stratégie de rédaction de dossier doit permettre de conserver uniquement les soumissions critiques relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit et doit également permettre une plus grande flexibilité aux sites industriels dans la gestion des changements.

III.1.B) La démarche Quality by Design

La démarche *Quality by Design*, définie dans les ICH Q8 « Développement pharmaceutique des produits finis », ICH Q9 « Gestion du risque qualité » et ICH Q10 « Système qualité pharmaceutique » est un élément à prendre en compte lors de la rédaction des dossiers. La démarche est définie dans l'ICH Q8 de la façon suivante : « *C'est une approche systématique du développement, qui débute par la définition d'objectifs, qui met l'accent sur la connaissance du produit et des procédés et qui base le contrôle qualité sur les connaissances scientifiques et une évaluation qualité du risque.* » ⁽⁴²⁾

La notion primordiale du *Quality by Design* quant à la rédaction d'un dossier d'AMM est la définition de ce que l'on appelle le *Design Space*, ou espace de conception en français, qui est une combinaison des différentes variables permettant d'obtenir une qualité attendue. A l'intérieur de cet espace de conception, sont définies les conditions usuelles de travail, appelées « *Normal Operating Range* ». D'un point de vue réglementaire, il est possible de travailler n'importe où à l'intérieur du *Design*

Space, car ceci n'est pas considéré comme un changement. En revanche, si l'industriel souhaite travailler en dehors de cette zone, il lui faudra effectuer une demande de variation. ⁽⁴³⁾

Par ces notions, nous comprenons qu'il est très important pour l'industriel de définir de la manière la plus appropriée le *Design Space* afin de pouvoir travailler avec plus de souplesse quant aux changements industriels et d'éviter des soumissions lourdes.

III.2) Stratégie de dépôt

III.2.A) La procédure de *worksharing*

Des stratégies de soumission peuvent être utilisées dans le but de réduire la charge administrative et le décalage d'approbation des différents changements en fonction des pays. La procédure de *Worksharing*, ou répartition des tâches, en français, en est un exemple. Cette procédure est décrite dans l'Article 20 du Règlement européen (CE) N° 2008/1234 amendé par le Règlement (CE) N° 712/2012⁽¹⁸⁾. Il s'agit de la possibilité, pour un même titulaire d'AMM, de combiner un changement (ou un groupe de changements) impactant plus d'un produit dans une seule soumission.

Une demande de *Worksharing* est une procédure optionnelle qui peut être soumise dans les cas de variations de même type IB, de même type II, ou encore pour le même groupe de variations correspondant à l'un des cas énumérés à l'annexe III du règlement sur les modifications ou convenu avec l'autorité compétente. Pour les autorisations purement nationales, de telles modifications peuvent être incluses si elles concernent une seule autorisation de mise sur le marché, détenue par le même titulaire d'AMM, dans plusieurs États Membres.

Il n'est ainsi pas possible de soumettre des variations via une procédure de *Worksharing* pour des extensions de gamme, des modifications uniquement de type IA impactant plusieurs AMM ou lorsque les mêmes changements demandés pour les différentes AMM exigent la soumission de données individuelles pour chaque médicament concerné.

Le package de variations sera évalué par une seule et même autorité, nommée autorité de référence pour le compte des autres autorités concernées. Ainsi, le même package de variation sera soumis à toutes les autorités concernées. Cette autorité de référence sera l'Agence Européenne des médicaments (EMA) si au moins l'un des médicaments concernés par la procédure est enregistré selon une procédure centralisée. Dans tous les autres cas, une autorité nationale compétente sera choisie par le *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) comme autorité de référence tenant compte des propositions du laboratoire.

Afin de déclencher une procédure de *Worksharing*, le laboratoire doit informer le CMDh et l'EMA au moins six semaines avant le dépôt de la demande. Le choix d'une telle procédure doit être, par ailleurs, justifié. Ensuite, en cas d'acceptation de la procédure, l'agence européenne désignera l'autorité de référence et le rapporteur. La procédure de validation et le calendrier d'évaluation de la part de l'autorité sont identiques aux variations de type II. Un avis final sera donné pour chaque modification comprise dans le package du *Worksharing*.

S'il s'agit d'un *Worksharing* de type IB, la mise en œuvre des changements sera possible dès la réception de l'accord de l'autorité de référence en fin de procédure. S'il s'agit de variations de type II, les changements seront implémentés trente jours après la réception de l'accord de fin de procédure.

Voici un exemple concret d'une variation pouvant être soumise via une procédure de *Worksharing* : il s'agit par exemple d'une modification de test de libération effectué sur les acides aminés, utilisés comme excipients, pour une solution injectable. Ce changement est classifié B.II.c.1.z) : Modification des paramètres de spécification et/ou de limites d'un excipient. Il s'agit ainsi d'une variation de type IB. Les produits impactés sont enregistrés via des procédures centralisées, de reconnaissance mutuelle et nationales. Une procédure de *Worksharing* est possible avec l'EMA comme autorité de référence.

III.2.B) La procédure de grouping

Une autre option quant à une diminution de la charge de procédures de variation en Europe s'offre au titulaire d'AMM : il s'agit de la procédure de *Grouping*, ou groupe de modifications en français, définie dans l'article 7 du règlement européen (CE) N° 2008/1234 amendé par le règlement (CE) N° 712/2012⁽¹⁸⁾. Le titulaire a la possibilité, dans certaines circonstances, de combiner et de soumettre en une seule demande plusieurs variations relatives à une ou plusieurs autorisations de mise sur le marché.

Ce type de procédure, tout comme la procédure de *Worksharing*, doit toujours être justifié : l'industriel doit démontrer que les changements sont consécutifs et/ou liés, ou tout du moins ont un point commun qui explique l'intérêt de les évaluer ensemble. Les groupes de modifications ne doivent pas retardés la soumission et la mise en œuvre des changements demandés et le calendrier d'évaluation qui sera appliqué sera celui de modification dont la classification est la plus élevée.

Il existe plusieurs possibilités de *Grouping* présentées dans l'annexe III du règlement, qui sont décrites ci-dessous.

III.2.B.a) Grouping de variations de type IA ou IA_N

Il s'agit de la possibilité pour le titulaire d'AMM de regrouper plusieurs modifications de type IA et IA_N affectant un ou plusieurs médicaments dans une seule soumission à la même autorité compétente. Un tel groupe de modifications peut être soumis à tout moment mais au plus tard dans les douze mois qui suivent la mise en œuvre de la première variation s'il s'agit d'un regroupement de variations de type IA. Il sera soumis immédiatement s'il contient des variations de type IA^{IN}. Il est à noter qu'il n'y aucune obligation que les modifications soient liées ou consécutives.

Cette décision de grouper les modifications peut être trois formes différentes :

- Le regroupement de plusieurs variations de type IA et/ou IA_{IN} impactant une autorisation de mise sur le marché.

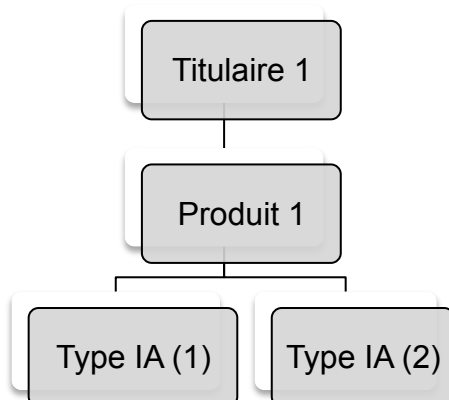


Figure 3 Exemple de Grouping de type IA

- Le regroupement d'un seul type de variation IA ou IA_{IN} ayant un impact sur plusieurs autorisations de mise sur le marché d'un même titulaire.

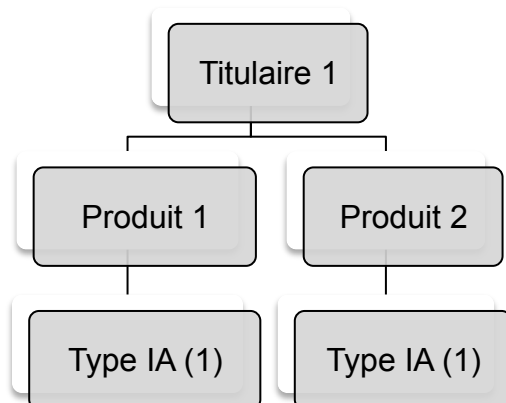


Figure 4 Exemple de Grouping de type IA

- Le regroupement de plusieurs types IA et/ou IA_N impactant plusieurs autorisations de mise sur le marché du même titulaire.

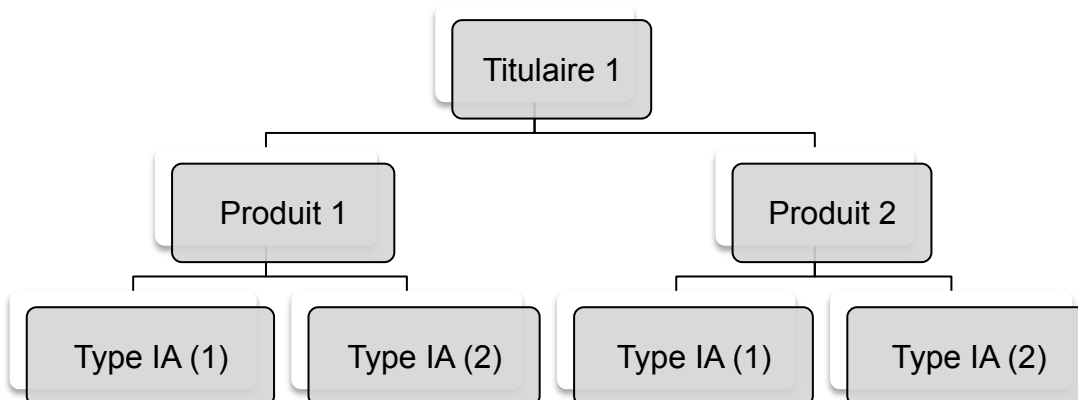


Figure 5 Exemple de Grouping de type IA

Voici un exemple concret de variation pouvant être soumise via une procédure de *Grouping* dans cette catégorie : il s'agit d'une modification des procédures de contrôle qualité pour la détection des agents étrangers afin de les aligner sur les exigences énoncées dans l'actuelle Pharmacopée Européenne. La classification du changement est la suivante : B.III.2.b) : Modification pour se conformer à la Pharmacopée Européenne ou à une pharmacopée nationale d'un Etat Membre : Variation de type IA. Les produits concernés sont des produits enregistrés via des procédures centralisées, de reconnaissance mutuelle et nationales. Comme le *Worksharing* n'est pas possible pour les variations de type IA, il faudra soumettre à des autorités différentes :

- à l'EMA pour la procédure centralisée via un *Grouping* de variation de type IA,
- au RMS pour les procédures de reconnaissance mutuelle,
- à chaque autorité nationale pour les produits approuvés nationalement.

III.2.B.b) Grouping de plusieurs types de variation

Le titulaire a ici la possibilité de regrouper plusieurs types de variations concernant une même autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans le cadre d'une soumission unique adressée à la même autorité compétente. Cette procédure peut

être considérée comme la procédure « classique » de regroupement des modifications.

Les groupes de modifications suivront les mêmes règles de procédure que celles appliquées pour une modification individuelle correspondant à la classification la plus élevée. Un avis final sera donné pour chaque modification au sein du groupe.

Le regroupement peut comprendre plusieurs types de variations comme il est illustré ci-dessous :

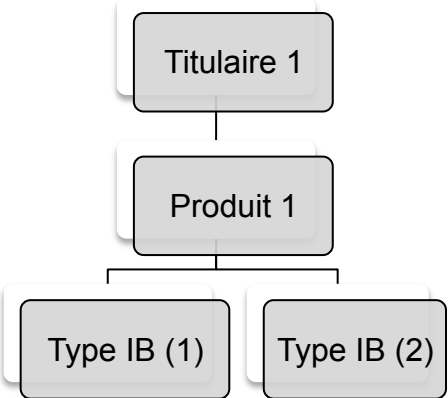


Figure 6 Exemple de Grouping classique

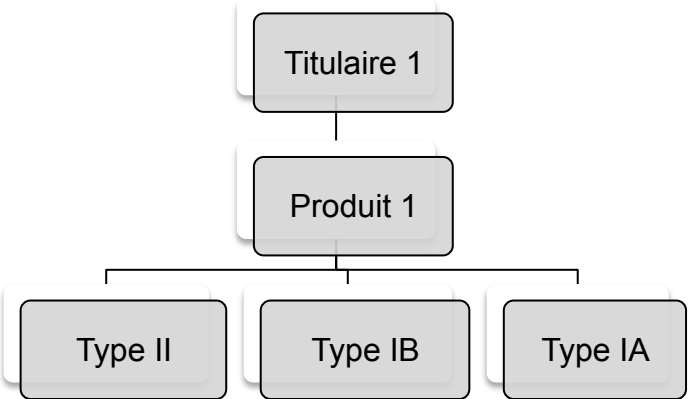


Figure 7 Exemple de Grouping classique

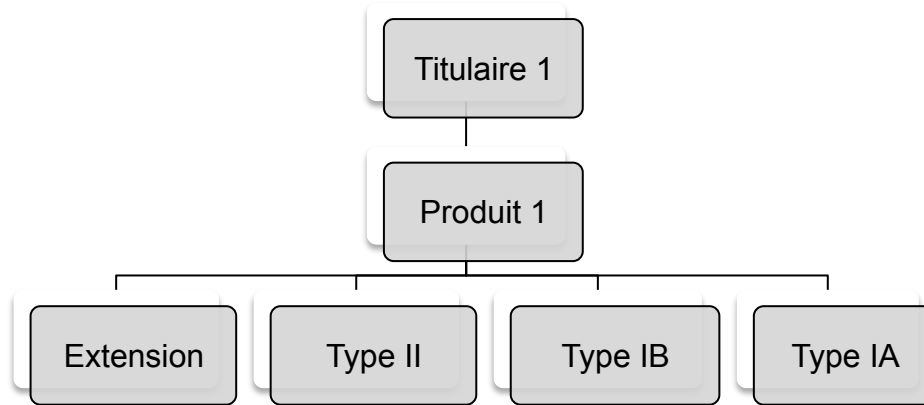


Figure 8 Exemple de Grouping classique

Il y a plusieurs prérequis pour ce type de regroupement :

- Les variations impactant des données de qualité, des données non-cliniques ou des données cliniques ne peuvent être regroupées que si elles sont justifiées.
- Les variations relatives à la qualité impactant la substance active ne peuvent pas être regroupées avec les variations impactant le produit fini à moins que cela ne soit justifié.
- La décision de regroupement doit être convenue entre le titulaire et l'autorité compétente avant la soumission.

L'exemple suivant est un regroupement de modification qui a été accepté : la première modification était l'extension d'indication pour la population pédiatrique et il existait des changements consécutifs sur la partie qualité : l'adaptation du conditionnement pour la population pédiatrique et le changement du site de conditionnement. Un regroupement de ces modifications était alors possible en adoptant une procédure identique aux variations de type II.

III.2.B.c) Super Grouping

Le titulaire, dans le contexte d'un *Super Grouping*, a la possibilité de regrouper plusieurs variations de Type IA et IA_N impactant un ou plusieurs médicaments enregistrés via la procédure de reconnaissance mutuelle avec plus d'un RMS en une

seule soumission à la même autorité compétente. Il y aura alors un « Lead-RMS ». Ce regroupement peut prendre deux formes différentes :

- Le regroupement d'un type de variation IA ou IA_{IN} impactant plusieurs autorisations de mise sur le marché du même titulaire avec différents RMS.

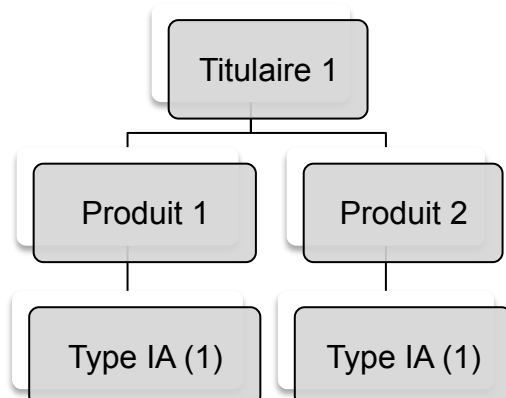


Figure 9 Exemple de Super Grouping

- Le regroupement de plusieurs variations de type IA et/ou IA_{IN} ayant un impact sur plusieurs autorisations de mise sur le marché du même titulaire avec différents RMS.

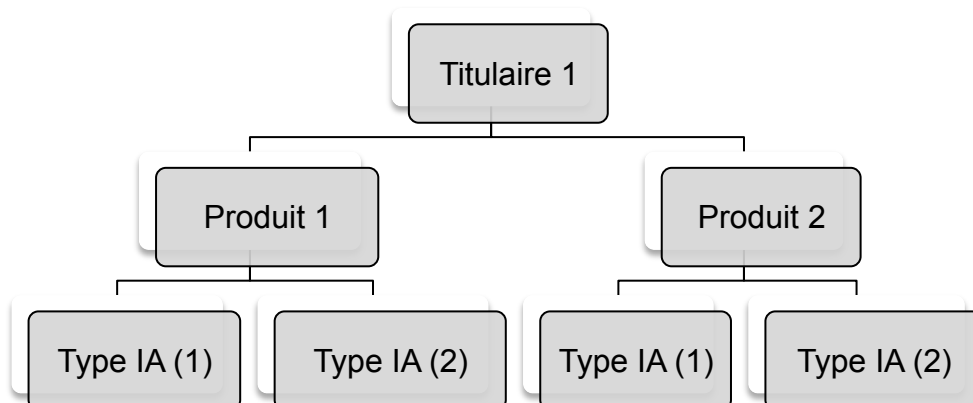


Figure 10 Exemple de Super Grouping

Ce type de regroupement concerne des modifications purement administratives ou des variations ne contenant aucune information spécifique au produit. La décision de regroupement doit être convenue entre le titulaire de l'AMM et le Lead-RMS avant la soumission.

Dans tous les cas, les autorisations de mise sur le marché doivent être détenues par le même titulaire d'AMM et les modifications constituant le groupe doivent être soumises en même temps.

III.2.C) Le dépôt de protocole

III.2.C.a) Définition

Le concept du « *Post approval change management protocol* » (PACMP) ou dépôt de protocole en français a été introduit au niveau européen à travers les Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures. L'EMA a ensuite publié des « *Questions and answers on post-approval change management protocols* » pour étayer ce sujet⁽⁴⁴⁾.

Il est bon de souligner que, même si ce document ne sera pas étudié par la suite, il existe l'équivalent aux Etats-Unis puisque la FDA a sorti en 2003 un projet de ligne directrice intitulé « *Comparability Protocols – Chemistry, Manufacturing, and Controls information – Draft guidance* ».

Le dépôt de protocole décrit les changements spécifiques qu'un industriel souhaite implémenter pendant le cycle de vie de son produit et la façon dont ceux-ci seront évalués et validés. Il s'agit d'une approche par étapes dans l'évaluation des changements qui permet une évaluation précoce de la stratégie de changement et une évaluation séparée ultérieure des données produites sur la base de la stratégie convenue comme l'illustre la figure ci-dessous.

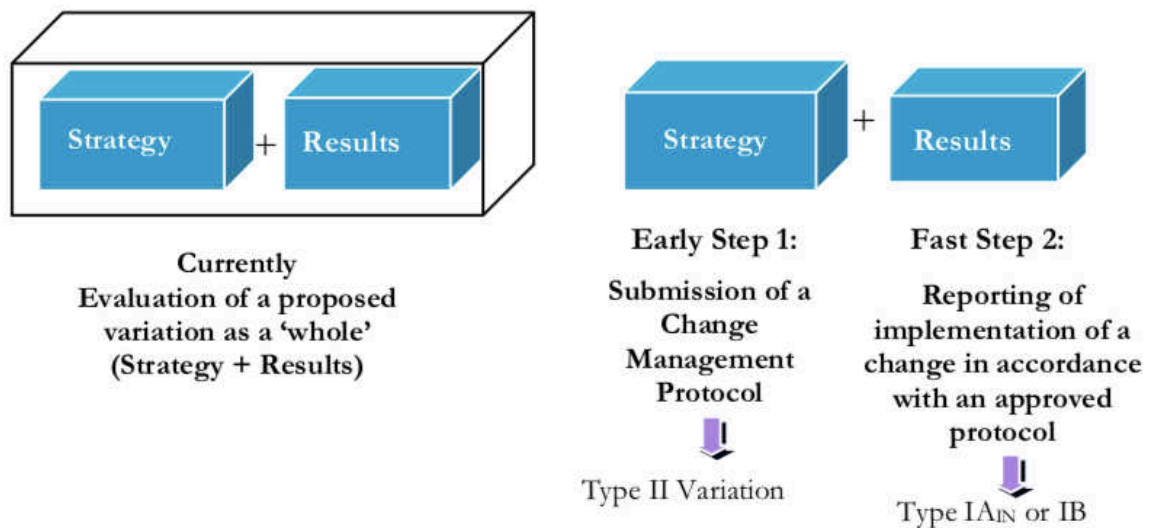


Figure 11 Illustration d'une soumission réglementaire selon un dépôt de protocole⁽⁴⁴⁾

Une telle approche par étapes doit permettre une mise en œuvre plus rapide et plus prévisible des changements post-approbation, puisque le titulaire de l'AMM aura obtenu l'accord des autorités réglementaires sur la stratégie et les tests proposés pour vérifier l'impact du changement sur la qualité du produit.

Généralement, la catégorie de variation désignée pour soumettre les modifications dans le cadre d'un dépôt de protocole est au moins une catégorie inférieure à ce qui serait normalement le cas sans ce dépôt de protocole.

Ce dépôt de protocole semble donc être une option très favorable au titulaire d'AMM puisque la soumission de son changement sera moins risquée étant donné que la stratégie sera déjà validée. De plus, la procédure sera normalement moins lourde et cela permettra donc une implémentation plus rapide du changement après la soumission des données.

III.2.C.b) Procédure relative au dépôt de protocole

Dépôt du protocole

Un protocole de gestion des modifications post-approbation peut être inclus directement dans une demande d'autorisation de mise sur le marché ou dans une demande d'extension d'AMM. Il peut également être soumis ultérieurement sous la

forme d'une variation indépendante. Il faut savoir que le règlement européen classifiant les variations classe également ces dépôts de protocole de la façon suivante :

- Pour la substance active : l'introduction d'un protocole est classifiée B.1.e.2 et la suppression de celui-ci est classifiée B.1.e.3.⁽¹⁶⁾
- Pour la produit fini : l'introduction d'un protocole est classifiée B.2.g.2 et la suppression de celui-ci est classifiée B.2.g.3.⁽¹⁶⁾

Lorsque le protocole est soumis directement avec la demande d'AMM originale ou la demande d'extension d'AMM, l'évaluation de celui-ci suivra les règles de procédure applicables à l'AMM ou à l'extension. Lorsque le protocole est soumis après approbation, l'évaluation de celui-ci suivra les règles de procédure applicable à une variation de type II avec un calendrier de soixante jours. Une modification apportée à un protocole déjà approuvé sera traitée comme une variation de type IB, sauf si elle modifie fondamentalement le contenu du protocole auquel cas la soumission d'un nouveau protocole sera nécessaire.

Pour soutenir la modification proposée, l'industriel doit soumettre toutes les informations pertinentes pouvant démontrer qu'il a acquis les connaissances nécessaires pour préparer et gérer l'impact du changement. Le contenu du protocole peut inclure, en autres, les éléments suivants :

- La justification de la nécessité future du changement et de la connaissance adéquate en matière d'évaluation de ce changement,
- La description détaillée de ce changement,
- L'évaluation des risques liés à l'impact du changement sur la qualité du produit,
- Une discussion sur la pertinence de la stratégie de contrôle pour identifier et gérer ces risques,
- La description des études à effectuer, des méthodes d'essai et des critères d'acceptation qui serviront à évaluer l'effet du changement,
- Pour les produits biologiques : l'approche de l'étude de comparabilité du produit,

- Un engagement à mettre à jour le protocole si nécessaire.

Pour les médicaments chimiques, l'industriel devra également formuler une proposition sur la manière dont la mise en œuvre de la modification sera communiquée aux autorités de santé en utilisant les procédures de variation existantes à savoir une variation de type IA ou une variation de type IB :

- Si une variation de type IA ou IA_{IN} est choisie, l'industriel devra clairement indiquer les conditions à remplir par le titulaire avant la mise en œuvre de la variation, ainsi qu'une description du niveau de détail et de la quantité de données à fournir.
- Si une variation de type IB est choisie, une description de la quantité et du niveau de détail des données à fournir doit être incluse.

Pour les médicaments biologiques, conformément à la réglementation en vigueur sur la classification des variations, la déclaration sera toujours effectuée en tant que variation de type IB.

Implémentation du changement

Une fois toutes les études décrites dans le protocole réalisées et à condition que les résultats en découlant respectent les critères prédéfinis dans le protocole, l'industriel pourra mettre en œuvre la modification. Pour cela, il devra fournir une justification indiquant que le protocole est toujours valide. Il est bon de noter que toute modification apportée aux spécifications, si elle existe, devra être clairement mise en évidence. Si celle-ci a un impact fondamental sur le protocole de base, celui-ci devra officiellement être mis à jour avant l'implémentation du changement via une variation de type IB ou si cela se montre nécessaire via un nouveau protocole et une variation de type II. Dans les deux cas, le changement ne pourra pas être implémenté avant approbation de l'autorité.

La mise en œuvre du changement conformément au protocole déjà approuvé peut s'effectuer via une variation de type IA_{IN} ou de type IB via la classification B.V.c.1⁽¹⁶⁾.

- Si une variation de type IA_{IN} a été convenue, le demandeur peut mettre en œuvre la modification avant son approbation. Une notification de la mise en œuvre devra immédiatement être envoyée à l'autorité compétente.
- Si une variation de type IB a été convenue, le demandeur ne pourra implémenter son changement qu'après la réception d'une notification positive de l'autorité compétente.

Dans tous les cas, le délai de procédure applicable aux variations de type IA et IB s'applique.

Si le même protocole a été soumis pour plusieurs changements sur un même produit, l'implémentation des changements pourra s'effectuer selon les procédures de *Grouping* et de *Worksharing*.

III.2.C.c) Types de changement applicables

Les types de modifications pouvant être inclus dans un tel protocole dépendent de la complexité du produit et de son procédé de fabrication, ainsi que de la compréhension acquise par l'entreprise à leur égard. Il n'est pas possible, a priori, de définir une liste de modifications acceptables, car cela dépend réellement du type de produits et du type d'informations présentées dans le dossier. Les protocoles doivent être spécifiques à un produit et ne doivent pas nommer plusieurs produits, même si les changements proposés et les stratégies de gestion des changements peuvent être applicables à d'autres produits.

Ainsi, pour qu'une modification soit soumise et acceptée dans le cadre d'un protocole, l'industriel doit démontrer une connaissance scientifique appropriée et une compréhension du produit et de son procédé de fabrication, associées à une gestion de risque qualité appropriée et à un système de qualité pharmaceutique efficace. Par conséquent, il est fortement recommandé à l'industriel de soumettre des protocoles de gestion des modifications post-approbation uniquement pour les changements fortement susceptibles d'être implémentés et dont la faisabilité a été étudiée et supportée par des données pertinentes.

Il faut noter que l'EMA émet certaines restrictions à ce dépôt de protocole :

- Pour un médicament biologique pour lequel des données cliniques et non cliniques sont nécessaires dans le cadre de l'exercice de comparabilité, un dépôt de protocole n'est pas réalisable.
- Les modifications relatives à une extension de l'autorisation de mise sur le marché ne peuvent pas être soumises via un dépôt de protocole.

Il est bon de noter que plusieurs changements peuvent être couverts par un même protocole, à condition que ceux-ci soient directement liés et qu'une évaluation simultanée sous un seul protocole soit explicitement justifiée dans le protocole. En fonction de la nature spécifique du ou des changements, il est également possible que le contenu d'un protocole soit appliqué plus d'une fois, par exemple, pour un nouveau fabricant de matière de départ de substance active. Cette possibilité devra être transparente, et le cas échéant, clairement indiquée dans le protocole lui-même.

Ainsi nous comprenons grâce à cette partie que différentes options s'offrent à l'industriel pour lui permettre d'éviter des dépôts superflus ou tout du moins d'alléger les procédures de soumission de variation. Ces options s'appliquent dès la rédaction du dossier d'AMM ou plus tard, lors de la gestion du cycle de vie du produit.

IV)IMPLEMENTATION DU CHANGEMENT

La mise en place d'un changement industriel ayant un impact sur le dossier d'enregistrement d'un médicament suit le plan d'implémentation défini par l'industriel en fonction de la réception des approbations de modifications délivrées par les autorités réglementaires. Il s'agit ici, pour l'industriel, de définir une date de mise en place optimisée via cette stratégie d'implémentation afin de pouvoir appliquer le changement le plus rapidement possible, sans que cela ne porte préjudice au regard de la conformité vis-à-vis des dossiers d'AMM du produit.

Nous détaillerons dans un premier temps les choix qui s'offrent au titulaire de l'AMM pour décider de la date d'implémentation du changement et nous verrons ensuite les outils possibles afin d'optimiser au mieux cette date. Les différentes notions de cette partie proviennent de l'article de la Commission SFSTP intitulé « *Les variations réglementaires : Gestion des changements sur les sites industriels qui exportent dans le monde* »⁽¹⁴⁾.

IV.1) La mise en place du changement

IV.1.A) Implémentation échelonnée selon la réception des approbations

La première stratégie qui nous vient à l'idée et qui est certainement la plus simple pour l'industriel est une implémentation du changement au fur et à mesure de la réception des approbations de la part des autorités. L'implémentation s'échelonne, ainsi, pendant une période de transition même s'il reste toujours possible de la regrouper pour certains pays si les approbations sont reçues simultanément.

Il faut bien avoir à l'esprit que le point négatif de ce style d'implémentations successives est que cette période de transition peut s'étaler sur plusieurs années. Cela amène à différents inconvénients comme la nécessité de référencer plusieurs articles, d'avoir plusieurs méthodes analytiques ou plusieurs processus de fabrication. Cela conduit à des risques d'erreur de libération, de rejets de lots, des surcoûts de production. Tout ceci peut constituer des freins majeurs pour l'industriel

puisque nous pouvons arriver rapidement à des problèmes en termes d'amélioration continue étant donné que la situation précédant le changement peut se perpétuer durant plusieurs mois. Il peut se poser également des problèmes d'éthique puisque les patients, en fonction de leur pays, ne pourront pas bénéficier de même niveau de qualité, de sécurité ou d'efficacité du médicament.

Il faut également remarquer que ce type de mise en place du changement n'est pas toujours applicable puisque, par exemple, le changement peut découler d'une rupture de stock d'un excipient ou d'une matière première qui fait qu'il est impossible pour l'industriel de conserver durant de longs mois la situation antérieure à la modification.

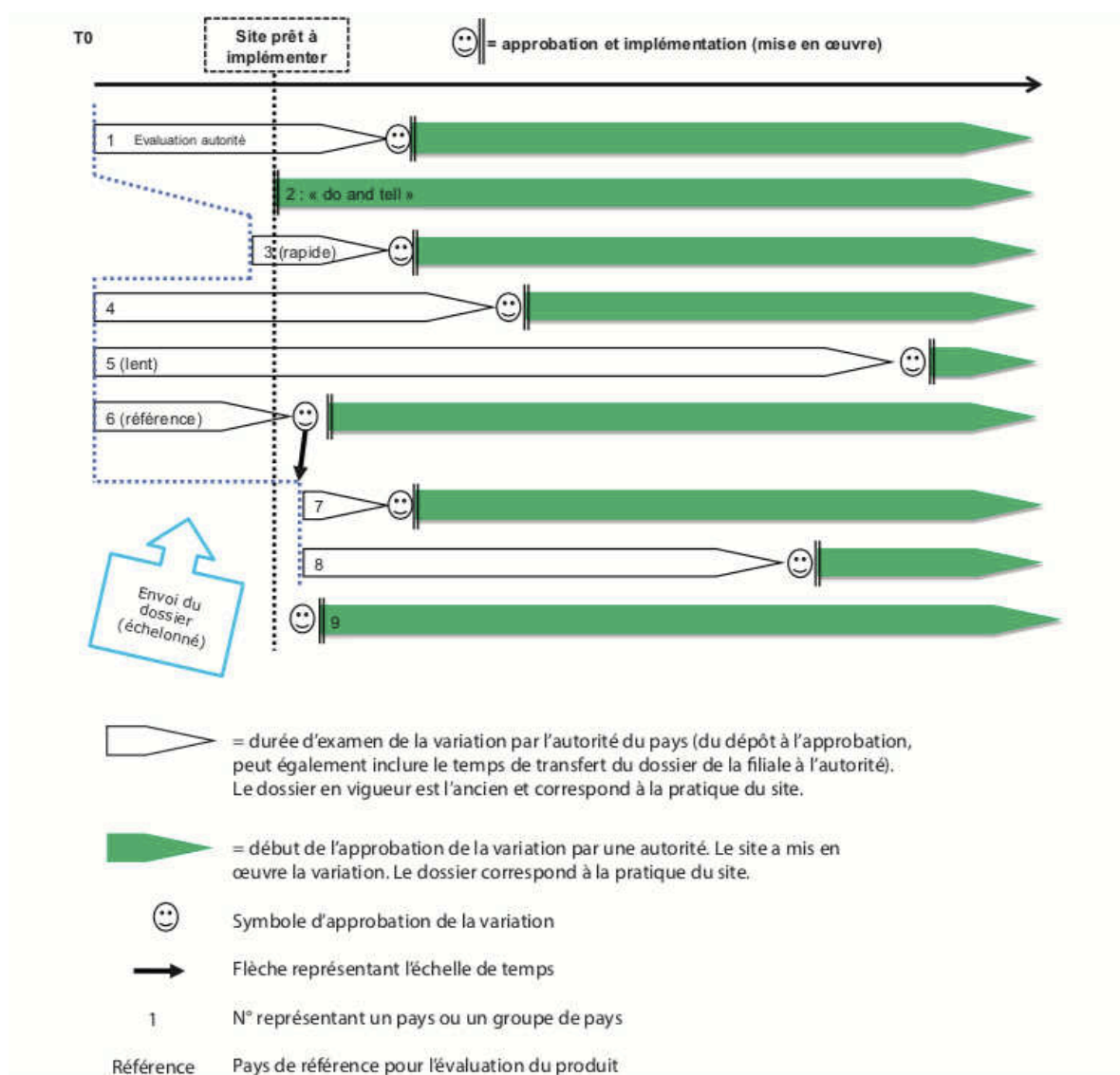


Figure 12 Schéma d'une implémentation échelonnée d'un changement ⁽¹⁴⁾

Nous avons ici un schéma représentant ce type d'implémentations successives. Nous voyons que même si le site est prêt à implémenter le changement dès la réception de la première approbation, il effectuera une vague d'implémentations en fonction de la réception des approbations des différentes autorités. Il y a ainsi une période de transition comme précédemment expliquée qui peut s'avérer être très longue en fonction du type de changement. En effet, certains pays autorisent par exemple un « *Do and tell* » c'est-à-dire que l'industriel implémente le changement sur le site avant de déposer la variation à l'autorité compétente alors que pour certains pays une approbation sera obligatoire et celle-ci peut prendre plusieurs mois voire années comme il a été expliqué dans les parties précédentes. Ce schéma illustre bien la complexité de cette période de transition où plusieurs situations sont à gérer même si le point positif de ce mode d'implémentation est une conformité permanente au dossier enregistré dans le pays.

IV.1.B) Implémentation à date unique après approbation de toutes les autorités

La seconde stratégie applicable en terme de mise en place d'un changement impactant le dossier d'enregistrement est l'implémentation à date unique après approbation par toutes les autorités compétentes. Cette situation, tout comme la précédente, reste assez simple à imaginer. Effectivement, l'industriel, dans ce cas, a soumis la variation dans tous les pays concernés. L'implémentation s'effectuera alors en une seule fois, après l'obtention de toutes les approbations.

Il y a clairement ici une simplification de la gestion du changement. En effet, l'industriel, en implémentant en une seule fois sa modification, n'aura qu'une situation à gérer au niveau de son site industriel.

Cependant ce mode d'implémentation peut également confronter l'industriel à certains problèmes. Tout d'abord, il faut savoir qu'il est communément estimé qu'un changement, afin de rester conforme au dossier approuvé, doit être implémenté au plus tard six mois après la réception de celle-ci. Dans le cas présent, il est possible qu'il y ait un écart supérieur à six mois entre la réception de la première et de la

dernière approbation, ce qui expose l'industriel à un risque de non-conformité vis-à-vis des premiers pays ayant approuvé le changement. Une non-conformité oblige alors la personne qualifiée à émettre une dérogation afin de pouvoir libérer les lots non conformes au dossier d'enregistrement. Un réel problème de libération de lots se pose tout de même. Ce décalage peut être d'autant plus marqué si par exemple, pour certains pays, l'approbation d'un autre pays est un prérequis à l'évaluation de la variation.

Par ailleurs, cette mise en œuvre tardive peut amener à des écarts réglementaires, des problèmes de surcoûts mais également à des problèmes de qualité. En effet, le changement peut nécessiter pour certaines raisons une implémentation rapide. Ces raisons et leurs conséquences sont expliquées ci-dessous :

- Le changement peut découler d'une évolution réglementaire comme il a été expliqué dans la première partie. Dans ce cas, une non-implémentation de cette évolution réglementaire peut conduire à des écarts réglementaires.
- Le changement peut provenir d'un problème de qualité qui a nécessité une modification de la situation antérieure. Dans ce cas, une non-implémentation de ce changement peut conduire à des problèmes de qualité plus ou moins importants.
- Enfin ce changement peut résulter d'une amélioration du procédé de fabrication, un changement de fournisseur ... Une non-implémentation de ce changement peut engendrer des problèmes de coûts pour l'industriel et un problème d'amélioration continue.

Afin d'éviter ces problèmes, il est possible, en connaissance des différentes réglementations et des différents délais d'approbation des autorités, d'effectuer des soumissions échelonnées.

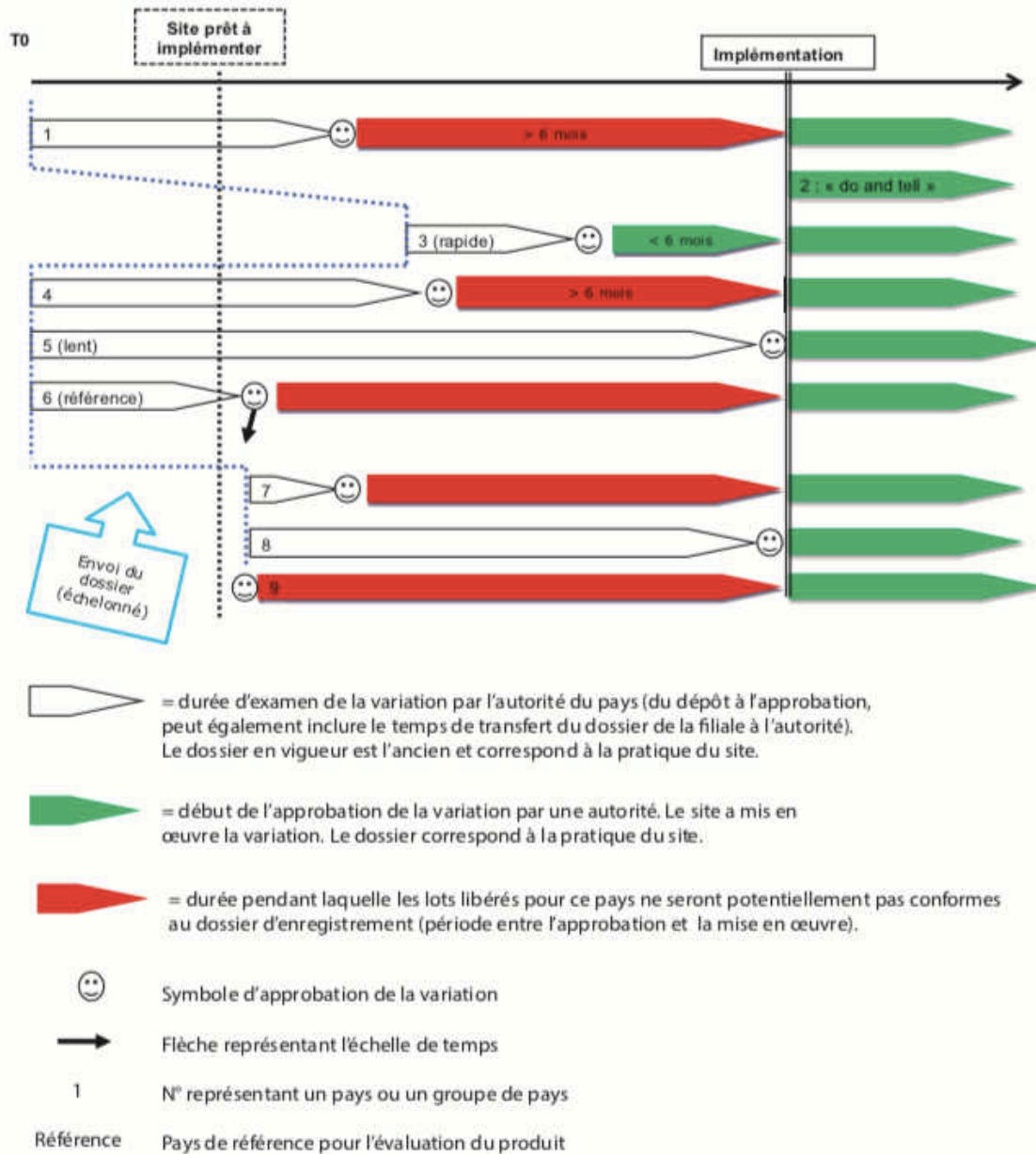


Figure 13 Schéma d'une implémentation à date unique après réception de toutes les approbations ⁽¹⁴⁾

Le schéma ci-dessus représente le mode d'implémentation des modifications précédemment expliqué. Le pays 3 illustre le fait qu'il est possible d'échelonner les soumissions, notamment pour les pays à approbation rapide. De plus, nous voyons qu'il s'avère parfois indispensable de décaler les soumissions si l'approbation d'un pays (pays 6) est obligatoire pour l'évaluation de la modification par certains pays (pays 7 et 8). Si l'industriel décide d'effectuer une soumission à date unique, nous voyons qu'avec ce mode de gestion de la mise en place des changements, il s'expose à un risque de non-conformité réglementaire avec les pays à approbation rapide comme c'est le cas pour le pays 1 ou avec les pays n'exigeant pas d'approbation comme le pays 9. Une fois les derniers pays, à approbation longue (pays 5 et 8), ayant envoyé celle-ci, le changement peut alors être implémenté et tous les lots peuvent alors être libérés en conformité avec les dossiers d'enregistrement de tous les pays.

IV.1.C) Implémentation à date unique après approbation de certaines autorités

La dernière possibilité en terme de mise en place d'un changement impactant le dossier d'enregistrement est l'implémentation à date unique après approbation par certaines autorités compétentes. Ici, l'industriel soumet sa modification dans tous les pays et implémente son changement en une fois en anticipant sur les approbations à venir. L'industriel effectue ici une analyse décisionnelle, outil qui est détaillé plus tard, grâce à la réception de l'approbation de certains pays qui permet une visibilité sur l'évolution future de la variation. En effet, si des pays clefs, dont la réglementation est bien définie, ont approuvé la modification, il y a de grandes chances pour que les autres pays ne la refusent pas, d'autant plus si la réglementation de ces pays est basée sur les précédents, comme c'est le cas la réglementation européenne sur laquelle beaucoup de pays se basent.

Nous comprenons ici qu'il s'agit d'une application volontaire du changement. Cependant, ce type d'implémentation peut s'avérer être une contrainte pour l'industriel dans certains cas où une rupture de stock entre en jeu par exemple. Il ne sera alors pas possible pour l'industriel de décaler l'implémentation.

Il y a ici, de prime abord, une simplification claire de la gestion de la mise en place d'un changement. En effet, une implémentation unique permet de diminuer le risque au niveau de la libération des lots puisque une seule situation existera. Cela permet également de mener convenablement les projets d'amélioration continue. Enfin, ce mode d'implémentation permet de ne pas avoir à devoir attendre d'implémenter le produit après la réception des approbations de pays qui sont connus pour évaluer lentement la modification.

Le point négatif de cette façon de procéder est le risque de situation de non-conformité :

- D'une part, si l'implémentation unique du changement arrive tout de même dans un délai supérieur à certaines approbations, un risque de non-conformité peut s'avérer.
- D'autre part, pour les pays qui n'ont pas encore accepté le changement, une fois l'implémentation effectuée nous sommes également dans un cas de non-conformité, d'autant plus que l'industriel n'est pas à l'abri d'un refus de la part de ces pays.

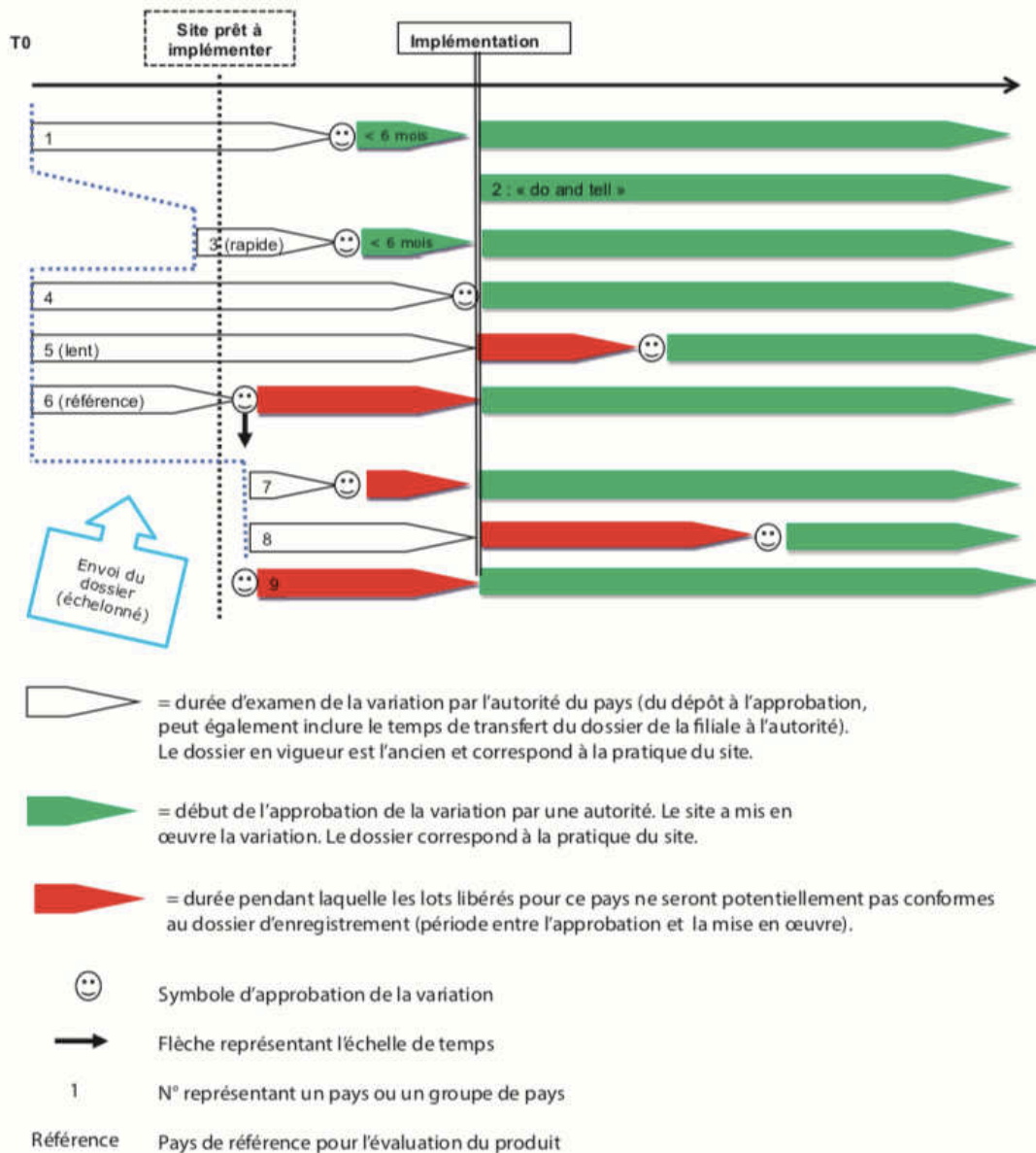


Figure 14 Schéma d'une implémentation à date unique après réception de certaines approbations ⁽¹⁴⁾

Comme pour les situations précédentes, le schéma ci-dessus illustre ce mode d'implémentation. La variation est soumise dans un premier temps aux pays 1, 4, 5 et 6. Le pays 5 est un pays à approbation tardive et le pays 6 est le pays de référence pour les pays 7 et 8. Le pays 6 est le premier pays qui approuve la modification. Cependant, l'industriel a choisi d'attendre l'obtention de l'approbation d'autres pays. L'industriel s'expose donc à un risque de non-conformité pour le pays

6. De plus, nous voyons que le changement est implémenté avant l'approbation des pays 5 et 8, il y a là aussi un risque de non-conformité.

IV.2) Outils de stratégie d'implémentation d'une modification

Nous avons ainsi vu que, dès la réception des premières approbations, la question de la mise en place du changement se pose. Pour mener à bien cette mise en place, la Commission SFSTP a défini des outils, d'ordinaire utilisés dans la gestion de la qualité ou dans la production afin de concevoir la stratégie d'implémentation la plus adaptée à la situation.

IV.2.A) Analyse décisionnelle

Nous pouvons définir l'analyse décisionnelle dans le cadre des changements industriels comme la prise de décision raisonnée et documentée sur les modalités d'implémentation sur le site. Il s'agit en effet de définir le mode d'emploi le plus approprié en fonction de critères internes du laboratoire. Il s'agit ici d'établir une balance bénéfices / risques de l'implémentation en fonction de plusieurs éléments qui sont décrits ci-dessous.

L'impact du changement peut, tout d'abord, influencer le choix de l'industriel sur sa gestion d'implémentation. Plusieurs choses entrent en compte à ce niveau-là :

- La nature de l'impact du changement comme par exemple la classification de celui-ci au regard de l'impact qualité ou de l'impact réglementaire ou encore le niveau de détail qui était fourni dans le dossier puisque l'exigence première est de rester conforme à ce qui est enregistré ou encore les données, supportant le changement, disponibles au moment de la modification.
- L'amélioration qu'apporte le changement au niveau de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité. Si le changement engendre une nette amélioration, il sera primordial de le mettre en place le plus rapidement possible.
- La mise en œuvre du changement : l'industriel doit ici se demander s'il est possible d'avoir deux systèmes en parallèle : un système ayant le procédé enregistré avant le changement et un système ayant le nouveau procédé.

La soumission auprès des autorités est le deuxième critère qui entre en compte dans l'analyse :

- Le pourcentage de soumissions réalisées : en fonction du choix de l'industriel d'une soumission à date unique ou d'une soumission échelonnée, la date de réception des approbations peut être différente.
- Le délai d'obtention des approbations : l'industriel doit prendre en compte la rapidité ou non des pays impactés par le changement à évaluer.
- Les éventuelles inspections découlant de ces soumissions peuvent amener l'industriel à implémenter rapidement son changement pour ne pas être en non-conformité.

Le retour des évaluations des autorités est un critère affectant l'analyse décisionnelle de l'industriel :

- Le pourcentage d'approbations obtenues : en effet, plus celui-ci sera important et plus cela confortera l'industriel dans la maîtrise de son changement.
- L'approbation du pays de référence est importante puisque lors de procédures mutualisées, les autres pays se baseront sur l'évaluation du premier pays pour effectuer la leur.
- Le volume de production couvert par les pays ayant approuvé le changement : effectivement, si les pays ayant déjà approuvé le changement représentent une grande partie de la production pour ce produit, alors l'industriel aura tout intérêt à implémenter son changement rapidement.
- Les points bloquants soulevés par les autorités, s'ils existent, sont à prendre en compte dans l'analyse décisionnelle d'un point de vue quantitatif et également au niveau de leur nature.
- Le retour d'expérience de l'industriel sur des changements apparentés : en effet, si le laboratoire a déjà eu à soumettre un changement similaire, il peut se baser sur l'évaluation de ce dernier pour appréhender l'évaluation et le retour du changement actuel.

Enfin l'impact sur la *Supply Chain* est primordial pour l'analyse décisionnelle de la mise en place d'un changement :

- Le réapprovisionnement des pays est à prendre en compte, notamment le délai et la fréquence pour estimer la date à laquelle des lots conformes à ce qui est enregistré dans le pays sont nécessaires.
- Les coûts potentiels engendrés par le choix de la mise en place notamment s'il est décidé une implémentation échelonnée, l'industriel devra avoir des références supplémentaires et un stock double.
- Les ruptures de stock limitant le choix de mise en place puisque celle-ci devra dans tous les cas être rapide.

Ces différents critères, internes à la compagnie, permettent à l'industriel d'établir son analyse ce qui permettra d'aboutir au plan d'implémentation du changement.

IV.2.B) Plan d'implémentation

Le plan d'implémentation mis en place par l'industriel permet de visualiser sur une échelle temps la date où l'implémentation du changement est possible, et cela dans chaque pays. Ce plan est défini avant les premiers dépôts de la modification aux autorités et il est mis à jour régulièrement.

L'industriel établit le plan d'implémentation en fonction de différents critères :

- La date où le site est prêt à implémenter le changement. Il faut bien que l'industriel prenne en compte à ce moment là les délais nécessaires pour la réalisation des actions à effectuer avant la mise en place du changement (par exemple : la validation de la nouvelle méthode analytique, la qualification du nouvel équipement, la préparation des nouveaux éléments de conditionnement).
- La date où il y aura rupture de stock, dans le cas d'un changement découlant de cette rupture. Il s'agit ici du moment où la matière première, l'excipient ou le système de conditionnement ne sera plus fourni.
- Les délais prévus et réels des dépôts de variation, surtout si l'industriel a choisi d'échelonner les dates de soumission. Cette notion de délai est très

importante dans le cas où un pays de référence doit effectuer son évaluation avant d'autres pays.

- Les délais prévus et réels des approbations des autorités compétentes qui permettent d'anticiper une éventuelle non-conformité pour certains pays.

Ce plan d'implémentation sert ainsi à anticiper les stocks au niveau de la *Supply Chain*. Il peut également être un outil de relance au niveau des filiales qui déposent la demande de variation aux pays.

Il est important de souligner ici qu'une collaboration entre les parties prenantes est primordiale pour établir et mettre à jour le plan d'implémentation. En effet, une bonne communication avec la *Supply Chain* par exemple permettra aux Affaires Réglementaires de connaître l'urgence de la mise en place du changement, une bonne communication avec le service qualité permettra de connaître l'avancée quant aux données supportant le changement et une communication avec les filiales permettra d'être informé sur l'avancée des soumissions et des approbations dans les pays concernés.

Ainsi l'implémentation d'un changement est toute aussi importante que son évaluation et son approbation réglementaire de la part des autorités. L'industriel a ici besoin de développer une stratégie solide, avec l'aide d'outils, afin de pouvoir implémenter le changement au moment le plus opportun.

CONCLUSION

Dans un environnement international, la maîtrise des changements, notamment d'un point de vue réglementaire, se révèle être d'une très grande complexité. Chaque changement doit se gérer au cas par cas puisqu'aucune situation n'est semblable et l'industriel ne peut avoir un modèle prédéfini pour la gestion d'un changement impactant le module 3 du dossier d'AMM.

A première vue, la notion de conformité par rapport au dossier d'enregistrement d'un médicament semble être un fait commun et une obligation pour tout industriel puisque celle-ci est définie dans la réglementation ICH, suivie par un grand nombre de pays et notamment par les pays piliers de l'industrie pharmaceutique, via l'ICH Q10, Système de Qualité Pharmaceutique, qui insiste sur la maîtrise des changements. Cette notion est ainsi reprise tout au long du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, texte opposable pour tout industriel.

Cependant, il est aisé de se rendre compte que cette harmonisation de la gestion d'un changement n'est qu'utopie puisque la façon de faire pour se conformer au dossier d'enregistrement du médicament est spécifique à chaque pays, et cela même pour les pays piliers de la réglementation pharmaceutique que sont les pays européens, les Etats-Unis ou encore le Japon. Tout d'abord, le dossier en tant que tel, même s'il paraît identique grâce au format CTD, peut présenter des spécificités pour chaque pays et une exigence du niveau de détails différente. De plus, la gestion du changement, avec la réglementation des variations, est très disparate au regard de ces zones. Même lorsque nous comparons deux pays dont les réglementations sont fortement similaires : les Etats-Unis et le Canada, des différences subsistent et handicapent fortement les industries pharmaceutiques commercialisant leurs produits dans le monde entier.

A ce niveau, certaines régions du monde, conscientes de cette complexité et du frein que cela peut représenter pour l'industriel, essayent de s'uniformiser. Ainsi, l'Union Européenne a étendu sa réglementation en matière de modification des termes de l'AMM aux procédures décentralisées avec le règlement (CE) N°1234/2008 et aux procédures nationales avec le règlement (UE) n°712/2012 afin que partout en

Europe, les variations soient gérées de la même façon. Par ailleurs, l'ICH a également initié un nouveau concept, via l'ICH Q12 « *Technical and regulatory considerations for pharmaceutical products lifecycle management date 28 July 2014* » afin de simplifier la gestion des changements post-approbation.

Malgré ces efforts, la difficulté de cette maîtrise des changements persiste toujours puisque les pays non-ICH ne suivront pas cette réglementation et chaque grande aire mondiale garde sa façon de soumettre et d'évaluer les changements. L'industriel se doit de développer des outils internes et de faire preuve d'une solide gestion de projets des changements afin de mener à bien, réglementairement parlant, la soumission et l'implémentation de chaque changement qu'il est amené à effectuer, en connaissance de cause de toute réglementation nationale afin de rester conforme à ce qui est enregistré dans chaque pays pour son médicament.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, publiée au Journal Officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0067 - 0128; [cité 19 août 2018].
2. Code de la santé publique - Article L5121-8; [cité 19 août 2018].
3. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE (2014) - Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain - Avis aux demandeurs, Septembre 2014; [cité 19 août 2018].
4. EUROPEAN COMMISSION (2006) - Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use - Presentation and format of the dossier: Common Technical Document, Juin 2006; [cité 19 août 2018].
5. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Background on eCTD Standard; [cité 19 août 2018].
6. SOUDAN-DEPELCHIN C. (2012) - La gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique, le 16 février 2012; [cité 22 août 2018].
7. SCHUMACHER A. (2010) - Suivi et amélioration du système de gestion des modifications (Change Control) : Exemple d'un laboratoire pharmaceutique de production à façon, le 17 décembre 2010; [cité 22 août 2018].
8. Règlement (CE) n° 542/95 de la Commission Européenne, du 10 mars 1995, concernant l'examen des modifications des termes de l'autorisation de mise sur marché des médicaments relevant du champ d'application du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, publié au Journal Officiel N° L 055 du 11/03/1995 p. 0015 - 0021; [cité 22 août 2018].
9. Code de la santé publique - Article L5124-3; [cité 22 août 2018].
10. Bonnes Pratiques de Fabrication (2011) - Bulletin officiel; [cité 22 août 2018].
11. Bonnes pratiques de fabrication (2017) - Bulletin officiel; [cité 22 août 2018].
12. ICH Q10 (2008) - Système Qualité Pharmaceutique - ANSM, Mai 2013; [cité 22 août 2018].
13. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2003) - ICH Topic M4Q Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use Quality Overall Summary of Module 2 and Module 3: Quality (CPMP/ICH/2887/99 - Quality) - Juillet 2013; [cité 22 août 2018].

14. CHANUT S., DELESALLE P., FEVRIER A., MERLIN L., MIEZE-RICHARD A., MORNAY E, et al. (2016) - Commission SFSTP, Les variations réglementaires : Gestion des changements sur les sites industriels qui exportent dans le monde - Dans la revue STP PHARMA PRATIQUES, volume 26 - N°6 - Novembre - Décembre 2016; [cité 22 août 2018].
15. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2015) - Established Conditions Reportable CMC Changes for Approved Drug and Biologic Products, Guidance for Industry, le 22 Mai 2015; [cité 22 août 2018].
16. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures (2013); [cité 22 août 2018].
17. Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, publié au Journal Officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0001 - 0033; [cité 23 août 2018].
18. Règlement (CE) N° 1234/2008 de la Commission Européenne du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires, publié au Journal Officiel n° L 334 du 12/12/2008 p.7; [cité 27 août 2018].
19. Règlement (UE) N° 712/2012 de la Commission Européenne du 3 août 2012 modifiant le règlement (CE) no 1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires publié au Journal Officiel N° L 209 du 04/08/2012 p. 4-14; [cité 27 août 2018].
20. Décret n° 2015-709 du 22 juin 2015 relatif aux modifications d'une autorisation de mise sur le marché et d'un enregistrement de médicaments à usage humain et d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires publié au Journal Officiel de la République Française n°0144 du 24 juin 2015 page 10372; [cité

27 août 2018].

21. U.S. GOVERNMENT PUBLISHING OFFICE - United States Code, 2010 Edition (2010) - Title 21 - Food and Drugs - Chapter 9 Federal food, drug, and cosmetic act - Subchapter V Drugs and devices - Part A Drugs and Devices - Section 356a Manufacturing changes; [cité 28 août 2018].

22. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 5 (2018) - Title 21 - Food and Drugs - Chapter I - Food and Drug Administration Department of Health and Human Services - Subchapter D - Drugs for human use - Part 314 Applications for FDA approval to market a new drug, le 1^{er} avril 2018; [cité 28 août 2018].

23. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 7 (2018) - Title 21 - Food and Drugs - Chapter I - Food and Drug Administration Department of Health and Human Services - Subchapter F Biologics - Part 600 Biological products: General, le 1^{er} avril 2018; [cité 28 août 2018].

24. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 7 (2018) - Title 21 - Food and Drugs - Chapter I - Food and Drug Administration Department of Health and Human Services - Subchapter F Biologics - Part 601 Licensing, le 1^{er} avril 2018; [cité 28 août 2018].

25. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 5 (2018) - Title 21 - Food and Drugs - Chapter I - Food and Drug Administration Department of Health and Human Services - Subchapter D - Drugs for human use - Part 314 Applications for FDA approval to market a new drug - Subpart B Applications - Section 314.70 Supplements and other changes to an approved NDA, le 1^{er} avril 2018; [cité 29 août 2018].

26. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2014) - Guidance for Industry CMC Postapproval Manufacturing Changes to Be Documented in Annual Reports, Mars 2014; [cité 29 août 2018].

27. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2004) - Guidance for Industry: Changes to an Approved NDA or ANDA, Avril 2014; [cité 29 août 2018].

28. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2017) - CMC Postapproval Manufacturing Changes for Specific Biological Products to be documented in Annual Reports, Guidance for Industry, Août 2017; [cité 29 août 2018].

29. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (1997) - Guidance for Industry

- Changes to an Approved Application: Biological Products, Juillet 1997; [cité 29 août 2018].
30. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 7 (2018) - Title 21 - Food and Drugs - Chapter I - Food and Drug Administration Department of Health and Human Services - Subchapter F Biologics - Part 601 Licensing - Subpart C Biologics Licensing - Section 601.12 Changes to an approved application, le 1^{er} avril 2018; [cité 29 août 2018].
 31. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 5 (2018) - Title 21 - Food and Drugs - Chapter I - Food and Drug Administration Department of Health and Human Services - Subchapter D - Drugs for human use - Part 314 Applications for FDA approval to market a new drug - Subpart B Applications - Section 314.70 Supplements and other changes to an approved NDA, le 1^{er} avril 2018; [cité 29 août 2018].
 32. Consolidated federal laws of Canada, Food and Drug Regulations (2018) - Part B Foods - Division 28 Novel Foods - Pre-Market Notification, le 27 août 2018; [cité 30 août 2018].
 33. GOVERNMENT OF Canada, HEALTH Canada (2013) - Guidance Document on Post-Drug Identification Number (DIN) Changes, le 12 décembre 2013 [cité 30 août 2018].
 34. Consolidated federal laws of Canada, Food and Drug Regulations (2018) - Part C Drugs - Division Sale of Drugs for the Purposes of Implementing the General Council Decision - Division 8 New drugs, le 27 août 2018; [cité 30 août 2018].
 35. GOVERNMENT OF Canada, HEALTH Canada (2002) Post-Notice of Compliance (NOC) Changes: Framework Document, révisé le 19 février 2018; [cité 30 août 2018].
 36. GOVERNMENT OF Canada, HEALTH Canada (2009) - Post-Notice of Compliance (NOC) Changes: Safety and Efficacy Document, révisé le 19 février 2018; [cité 30 août 2018].
 37. GOVERNMENT OF Canada, HEALTH Canada (2009) - Post-Notice of Compliance (NOC) Changes: Quality Document, le 02 septembre 2009; [cité 30 août 2018].
 38. The Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical devices (tentative translation) (2015) - Act No. 145 of

August 10, 1960:-; [cité 1 sept 2018].

39. MINISTRY of HEALTH, LABOUR and WELFARE (1961) - Enforcement Regulations of the Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products including Pharmaceuticals and Medical Devices (tentative translation); [cité 1 sept 2018].

40. HONDA F. (2013) - Post-Approval Change Regulations in Japan; [cité 1 sept 2018].

41. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2019) - Reflection paper on a proposed solution for dealing with minor deviations from the detail described in the Marketing Authorisation for human and veterinary Medicinal Products (Rev1) - Doc. Ref. EMEA/INS/GMP/227075/2008, le 6 Janvier 2009; [cité 1 sept 2018].

42. ABRAHAM J. (2009) - International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Brouder A, Tietje C, éditeurs. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes p. 1041-54. [cité 2 sept 2018].

43. PHILLIPOZ F., DENNETT R. (2012) - Le “quality by design” : un guide pour débiter. Dans la revue STP PHARMA PRATIQUES, volume 22 - N°4 - Juillet - Août 2012; [cité 2 sept 2018].

44. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2012) - Committee for Medicinal Products for Human Use - Questions and answers on post approval change management protocols - EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010, le 30 Mars 2012; [cité 2 sept 2018].



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr/

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DUBOIS Justine INE : 09040396 L

Date, heure et lieu de soutenance :

Le

05	11	2018
jour	mois	année

 à 18...h.15... Amphithéâtre ou salle : Pauling

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : SERGHE BAERT

Prénom : Eric

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/09/2018
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : PERROT

Prénom : Anne - Catherine

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/09/2018
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen

D. DÉCAUDIN
Service Pharmaceutiques et Biologiques
Université de Lille

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : DUBOIS
Prénom : Justine

Titre de la thèse : La gestion réglementaire d'un changement industriel impactant le module 3 du dossier d'autorisation de mise sur le marché

Mots-clés : Changement, variation, réglementation, dossier d'autorisation de mise sur le marché, gestion des changements, cycle de vie du médicament

Résumé : La maîtrise des changements est une obligation pour les industries pharmaceutiques. Dans un environnement international, cette gestion peut s'avérer très complexe étant donné que la façon de gérer les modifications d'un point de vue réglementaire n'est pas identique entre les pays. Même si la tendance est à l'harmonisation de la réglementation, l'évaluation, l'approbation et l'implémentation des changements amènent l'industriel à mettre en place de véritables stratégies réglementaires afin d'optimiser au mieux tout changement industriel ayant un impact sur le module 3 du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Membres du jury :

Président : Perroy, Anne-Catherine, Professeur de droit et économie de la santé, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Sergheraert, Eric, Professeur de droit et économie de la santé, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur : Mornay, Emmanuel, Pharmacie et Responsable de l'unité de Conformité Règlement, LFB (Lille)