

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2018

THESE 2018 TOU3 2013

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Virginie BARBIERO

**LA MISE EN PLACE DES CHANGEMENTS AVEC IMPACT
REGLEMENTAIRE SUR LES SITES DE PRODUCTION
PHARMACEUTIQUE QUI COMMERCIALISENT DES
MEDICAMENTS A TRAVERS LE MONDE**

Le 30 mars 2018

Directrice de thèse : Hélène POLO

JURY

Présidente : Cécile ARELLANO
1^{er} assesseur : Vania BERNARDES-GENISSON
2^{ème} assesseur : Hélène POLO

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018**

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAEEVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

REMERCIEMENTS

A Madame Cécile Arellano, Professeur de Chimie Thérapeutique et Responsable du Master Procédés de Production et Qualité des Produits de Santé à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, d'avoir accepté de présider cette thèse. Soyez assurée de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance.

A Madame Vania Bernardes-Genisson, Professeur de Chimie Thérapeutique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Madame Hélène Polo, Pharmacien Assurance Qualité en charge de la libération des lots sur un site de production des laboratoires UPSA, de m'avoir accompagnée au cours de cette thèse et d'avoir accepté d'en être la directrice. Je tiens particulièrement à te remercier pour ton accueil lorsque je suis arrivée dans le service réglementaire CMC et pour ta bienveillance et ton soutien indéfectible tout au long des cinq années qui ont suivi. Je te remercie pour le partage de ton expérience et pour toutes nos discussions aussi bien professionnelles qu'amicales.

A Benjamin, pour son soutien continu et son immense patience. Mon Amour et ma gratitude envers toi sont infinis. Sans toi, ma vie ne serait pas aussi Belle et aussi Douce.

A nos adorables petites canailles, Eden et Maé, pour leurs rires, leurs inventions et leurs bêtises quotidiennes. Du haut de vos 3 ans et demi et un an et demi, vous êtes déjà d'incroyables petits garçons et vous me remplissez d'une profonde joie. Je vous dédie cette thèse.

A mes parents, ma sœur, et mes grands-parents pour la vie simple et authentique que nous avons partagée dans notre ferme du Tarn. Votre Amour et votre confiance m'ont permis de relever de grands défis et ont forgé les profondes Valeurs qui m'animent.

A mes beaux-parents, pour leur aide précieuse. Merci de vous occuper régulièrement d'Eden et de Maé et d'avoir accepté de relire mon travail. Sans vous, cette thèse n'aurait jamais pu voir le jour.

A mes amis, pour tous nos moments partagés de jour comme de nuit, de galère comme de joie, d'oisiveté comme de festivité. Merci d'être vous et d'être là. Merci de m'accepter et de me soutenir avec bienveillance. Notre amitié sera, je l'espère, sans fin...

A Vince et à Mory, que je considère comme des frères. Mes enfants portent votre prénom comme symbole du lien qui nous unit.

A tous mes collègues d'hier et d'aujourd'hui et à ceux qui sont devenus ou deviendront des amis, pour nos échanges qui sont souvent plus amicaux que professionnels. Ce sont tous ces petits moments qui embellissent nos journées de travail.

A tous ceux qui ont croisé ma route depuis ma naissance et qui m'ont influencée, pour votre aide parfois inconsciente. Merci de m'avoir écoutée, conseillée et soutenue. Merci de vous être confiés et d'avoir partagé votre histoire.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES -----	9
LISTE DES TABLEAUX -----	10
LISTE DES ABREVIATIONS -----	11
INTRODUCTION -----	13
I. BASES REGLEMENTAIRES RELATIVES A L'AMM -----	15
I.1 Réglementation relative aux nouvelles demandes -----	15
I.1.1 Dans l'Union Européenne (UE)-----	15
I.1.2 Hors de l'Union Européenne (Hors UE)-----	17
I.2 Rappel de la structure du dossier d'AMM -----	18
I.2.1 Un format harmonisé international : le CTD-----	18
I.2.2 Focus sur le module 3 : partie Qualité dite CMC-----	20
I.3 Réglementation relative aux modifications d'AMM (variations) -----	23
I.3.1 Les différentes étapes de la soumission à l'implémentation-----	23
I.3.2 Sections du module 3 donnant lieu à des variations-----	25
I.3.3 Classification des variations et modalités de mise en œuvre des changements avec impact réglementaire-----	29
I.3.3.1 Classification des variations selon les réglementations en vigueur-----	29
I.3.3.2 Modalités de soumission et de mise en œuvre des changements sur les sites industriels selon la réglementation en vigueur-----	33
I.3.4 Délais d'évaluation des variations par les autorités de santé-----	38
I.3.5 Délais d'implémentation après l'approbation des changements-----	42

II. GESTION DE LA MISE EN PLACE D'UN CHANGEMENT	44
II.1 Mise en place séquentielle au fur et à mesure des approbations (implémentation séquentielle)	47
II.1.1 Changements pour lesquels la mise en place séquentielle est facilement réalisable	47
II.1.1.1 <i>Changements qui impactent les analyses libératoires faites par le laboratoire de contrôle qualité</i>	47
II.1.1.2 <i>Changements de la durée de conservation et/ou des conditions de conservation du produit fini</i>	48
II.1.2 Changements pour lesquels la mise en place séquentielle est difficilement réalisable	50
II.1.2.1 <i>Changements de spécifications ou de méthode d'analyse en stabilité sur le produit fini</i>	50
II.1.2.2 <i>Changements de spécifications, de méthode d'analyse ou de qualité d'une matière première ou d'un article de conditionnement</i>	52
II.1.2.3 <i>Changement de procédé de fabrication ou de contrôle en cours de fabrication (IPC)</i>	55
II.2 Mise en place à date fixe après approbation de tous les pays (implémentation tardive)	55
II.3 Mise en place à date fixe après approbation de certains pays (implémentation anticipée)	58
III. OPTIMISATION DE LA MISE EN PLACE DES CHANGEMENTS : METHODOLOGIE	61
III.1 Processus et acteurs concernés	61
III.1.1 Processus d'un changement	61
III.1.2 Interactions entre les différents acteurs	63
III.1.3 Rôle des différents acteurs	65
III.2 Gestion de projet	67
III.3 Stratégie réglementaire relative aux variations	71
III.3.1 Type de changements : changements alternatifs	71
III.3.2 Types de soumission : procédures d'enregistrement	72
III.3.2.1 <i>Worksharing</i>	72
III.3.2.2 <i>Pré-évaluation des changements par les autorités compétentes</i>	72

III.3.3	Planning de soumission/approbation-----	74
III.3.3.1	<i>Elaboration du planning</i> -----	74
III.3.3.2	<i>Suivi et relances</i> -----	74
III.4	Plan d'implémentation -----	76
IV.	OPTIMISATION DE LA MISE EN PLACE DES CHANGEMENTS : OUTIL DECISIONNEL	
	D'ANALYSE DE RISQUES -----	77
IV.1	Informations générales -----	79
IV.2	Partie conformité réglementaire -----	83
IV.2.1	Description du contenu de la partie-----	83
IV.2.2	Délais réels d'évaluation des dossiers de variation-----	86
IV.3	Analyses des risques réglementaires -----	89
IV.3.1	Score lié au contenu du dossier de variation-----	89
IV.3.2	Score lié au changement-----	92
IV.3.3	Scores liés à la fréquence et au type de questions des autorités de santé-----	95
IV.3.3.1	<i>Score lié à la fréquence des questions</i> -----	95
IV.3.3.2	<i>Score lié à la prévisibilité des questions d'une autorité</i> -----	96
IV.3.3.3	<i>Questions déjà posées sur le dossier de variation</i> -----	97
IV.3.3.4	<i>Inspections des autorités de santé</i> -----	98
IV.4	Analyse de risques relative à la gestion de l'implémentation -----	100
IV.4.1	Risques liés au mode de gestion 1 (implémentation tardive)-----	103
IV.4.2	Risques liés au mode de gestion 2 (analyses en double/multiplication des codes articles)	103
IV.4.3	Risques liés au mode de gestion 3 (implémentation anticipée)-----	104
IV.5	Prise de décision -----	105
BIBLIOGRAPHY	-----	109

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Diagramme récapitulatif du format CTD dit « Triangle CTD »	19
Figure 2 - Les différentes étapes relatives aux demandes de variation d'AMM: de la soumission à l'implémentation	24
Figure 3 - Le processus d'un changement: de la finalisation de la variation à sa mise en place	44
Figure 4 Mise en place en une seule fois d'un changement lorsqu'un médicament est enregistré dans 3 pays différents en procédure nationale	45
Figure 5 - Implémentation séquentielle d'un changement	49
Figure 6 - Exemple de codification d'un ordre de production de lot.....	52
Figure 7 - Exemple de multiplication des codes articles	53
Figure 8 - Implémentation d'un changement à date fixe après approbation de tous les pays	56
Figure 9 Implémentation d'un changement à date fixe après approbation de certains pays seulement.....	59
Figure 10 - Processus d'un changement: de la proposition à la mise en place	62
Figure 11 - Interactions entre les différents acteurs d'un changement	64
Figure 12 - Exemple d'analyse de risques	78
Figure 13 - Extrait du bandeau supérieur de la feuille Excel.....	80
Figure 14 - Extrait de la partie générale relative aux volumes de ventes et aux titulaires d'AMM	81
Figure 15 - Extrait de la partie générale relative aux avantages de la situation proposée et aux inconvénients de la situation actuelle	82
Figure 16 - Extrait de la partie relative à la conformité réglementaire	85
Figure 17 Délais réels d'évaluation des variations par les autorités de santé.....	88
Figure 18 Score lié au contenu du dossier de variation	91
Figure 19 Score lié au changement	94
Figure 20 Extrait 1 de l'analyse de risques relatifs aux risques réglementaires	99
Figure 21 - Extrait 2 de l'analyse de risques relatifs aux risques réglementaires	99
Figure 22 - Extrait de la partie de l'analyse de risques relative à la gestion de l'implémentation	105
Figure 23 - Extrait de l'encadré de prise de décision	106

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Présentation des sections du Module 3 du dossier d'AMM	22
Tableau 2 - Répartition du module 3 en documentation opposable et documentation support	27
Tableau 3 - Exemples de différences dans la classification des changements selon les réglementations des différentes régions ou pays du monde	32
Tableau 4 - Modalités de soumission et de mise en œuvre des changements selon le type de variation et les régions du monde	36
Tableau 5 - Délais d'évaluation des variations par les autorités de santé selon le type de variation et les régions du monde	41
Tableau 6 - Délais d'implémentation acceptés ou tolérés par les autorités après approbation d'un changement	43
Tableau 7 Rôles des acteurs impliqués dans le processus d'un changement avec impact réglementaire.....	66
Tableau 8 Délais réels d'évaluation des variations par les autorités de santé	87

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AR	Affaires Réglementaires
AQ	Assurance Qualité
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CC	Maitrise du changement (<i>Change Control</i>)
CESP	Plateforme européenne commune de soumission (<i>Common European Submission Platform</i>)
CIS	Communauté des États indépendants (<i>Commonwealth of Independant States</i>)
CMC	Chimie Fabrication et Contrôles (<i>Chemistry Manufacturing and Controls</i>)
CMDh	Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (<i>Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human</i>)
CMS	Etat Membre Concerné (<i>Concerned Member State</i>) par la MRP
CPPs	Paramètres Critiques du Procédé (<i>Critical Process Parameters</i>)
CRM	Contact réglementaire local (<i>Country Regulatory Manager</i>)
CTD	Document Technique Commun (<i>Common Technical Document</i>)
CQ	Contrôle Qualité
DCP	Procédure Décentralisée (<i>Decentralised Procedure</i>)
EEE	Espace Economique Européen
EM	Etat Membre (de l'Union Européenne)
EMA	Agence Européenne des Médicaments (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (<i>Food and Drug Administration</i>)
FSA	Afrique francophone (<i>French Speaking Africa</i>)
HA	Autorités de Santé (<i>Health Authorities</i>)
ICH	Conférence Internationale sur l'Harmonisation (<i>International Conference on Harmonisation</i>)
IPC	Contrôle En cours de Fabrication (<i>In-Process Control</i>)
KPPs	Paramètres Clés du Procédé (<i>Key Process Parameters</i>)
LNCPP	Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

MRP	Procédure de Reconnaissance Mutuelle (<i>Mutual Recognition Procedure</i>)
PACMP	Plans et Protocoles de Gestion des Changements Post Approbation (<i>Post Approval Change Management Plans and Protocols</i>)
PQs	Systèmes Qualité Pharmaceutiques (<i>Pharmaceutical Quality System</i>)
PSUR	Rapports Périodiques Actualisés relatifs à la Sécurité (<i>Periodic Safety Update Reports</i>)
QP	Personne Qualifiée (<i>Qualified Person</i>)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMS	Etat Membre de Reference (<i>Reference Member State</i>)
UE	Union Européenne
URSS	Union des Républiques Socialistes Soviétiques

INTRODUCTION

Les sites de production pharmaceutique, comme beaucoup de sites industriels, sont amenés à proposer des changements dans le cadre de leur fonctionnement quotidien. Ces changements peuvent concerner tous les secteurs comme, par exemple, les procédés de fabrication, les équipements, les méthodes de contrôle, les fournisseurs de matière première ou ceux d'article de conditionnement. Certains d'entre eux ont un impact sur le module 3 du dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) appelé communément partie CMC (*Chemistry Manufacturing and Controls*). Il faut alors déclarer et justifier le changement auprès des autorités de santé des pays dans lesquels le médicament est enregistré : il s'agit des variations d'AMM. En général, le site doit ensuite attendre l'approbation de ces variations pour être autorisé à mettre en place le changement.

C'est à cette étape précisément que la gestion de la mise en place devient d'autant plus complexe qu'il y a de pays à l'export et d'AMM obtenues en procédure nationale. Du fait des réglementations locales et des délais d'évaluation des variations très variables et difficilement prévisibles d'un pays à l'autre, il existe une période transitoire durant laquelle certains pays seulement ont approuvé le changement.

L'industriel s'expose alors à des risques de non-conformité réglementaire vis-à-vis des pays qui ont approuvé s'il attend toutes les approbations pour mettre en place le changement.

Au contraire, s'il met en place le changement avant d'avoir toutes les approbations, il s'expose au même risque mais vis-à-vis des pays qui n'ont pas encore approuvé.

Enfin, il existe une dernière situation dans laquelle l'industriel met en place le changement au fur et à mesure des approbations obtenues. Cette situation semble idéale au premier abord mais n'est pas toujours réalisable en pratique car le changement ne peut parfois se faire qu'en une seule fois (exemples : changement d'équipement sur une ligne de production, arrêt d'approvisionnement par un fournisseur). Dans les cas où cela est possible, la gestion de plusieurs procédés de fabrication ou de fournisseurs différents selon la destination du produit entraîne une multiplication des codes articles. Cette gestion est alors source de complexification de la planification, de perte de productivité, de surcoûts importants, mais surtout cela engendre un risque élevé d'erreurs.

C'est ce dernier point qui est la principale raison pour laquelle la mise en place séquentielle (pays par pays au fur et à mesure des approbations) est en général très peu pratiquée.

L'objectif de cette thèse est de proposer, dans un contexte d'AMM nationales et de marchés internationaux, des axes d'amélioration visant à accélérer la mise en place des changements sur les sites de production pharmaceutique tout en garantissant la conformité des pratiques industrielles aux dossiers d'AMM en vigueur. Les marchés pris en exemple sont notamment l'Europe, l'Afrique, la Russie, les pays de l'ex-URSS appelés CIS (*Commonwealth of Independent States*), l'Asie et les Etats-Unis.

I. Bases réglementaires relatives à l'AMM

I.1 Réglementation relative aux nouvelles demandes

I.1.1 Dans l'Union Européenne (UE)

En Europe, l'AMM peut être délivrée selon 4 procédures différentes : nationale, de reconnaissance mutuelle, décentralisée, ou centralisée, sachant que les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité pris en compte par les autorités compétentes pour octroyer l'AMM sont identiques, quelle que soit la procédure suivie. Un bref résumé des 4 procédures d'octroi d'une AMM est présenté ci-dessous :

- **La procédure nationale**, la plus ancienne, permet d'obtenir une AMM dans un seul Etat Membre (EM) de l'Union Européenne. Elle peut également être la phase initiale d'une procédure de reconnaissance mutuelle. Mais lorsqu'un médicament a obtenu plusieurs AMM nationales (avant 1998), cela signifie que les évaluations des demandes initiales comme des variations d'AMM se font indépendamment les unes des autres. Par conséquent, les AMM initiales peuvent être différentes entre les EM et ensuite, tout au long de la vie du médicament, elles seront amenées à évoluer indépendamment les unes des autres, selon les questions et remarques des autorités de santé de chaque EM. Depuis 1998, il n'est plus possible de demander une nouvelle AMM nationale lorsqu'une AMM a déjà été octroyée par un EM. Il faut entamer une procédure de reconnaissance mutuelle afin d'enregistrer le médicament dans un ou plusieurs autres états membres.
- **La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)** permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs états membres de l'Union Européenne à partir d'une première AMM obtenue dans un EM de référence (RMS). Elle est obligatoire depuis 1998 et s'applique aux médicaments autres que ceux relevant du champ d'application de la procédure centralisée (décrite ci-après). Le principe de la MRP est la reconnaissance par une autorité nationale compétente (Etat Membre Concerné - CMS) de l'évaluation faite par l'autorité compétente d'un autre état membre, l'état membre de référence (RMS) sur la base d'un dossier d'AMM identique dans chaque état.

- **La procédure décentralisée (DCP)** permet d'obtenir, depuis 2005, une AMM identique simultanément dans plusieurs états membres de l'Union Européenne choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a été délivrée auparavant dans l'Union Européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen (EEE). Le principe et les médicaments concernés sont identiques à ceux de la MRP. La principale différence réside dans le fait que cette procédure n'est applicable que pour les médicaments qui ne sont pas encore enregistrés dans un EM. L'intérêt de cette procédure est qu'elle est plus rapide et moins contraignante que la reconnaissance mutuelle.
- **La procédure centralisée** permet d'obtenir, depuis 1995, une seule AMM délivrée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et valable dans tous les états membres de l'Union Européenne. Elle ne s'applique qu'aux médicaments dits innovants décrits dans l'annexe du règlement CE N° 726/2004 (1). Il s'agit des médicaments issus des biotechnologies et de thérapies innovantes, des médicaments orphelins, ainsi que des médicaments contenant une nouvelle substance active indiquée dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales.

Un des avantages des procédures européennes (MRP, DCP et procédure centralisée) est que l'AMM initiale est strictement identique pour tous les états membres ayant enregistrés le médicament. Ensuite, le dossier d'AMM évolue aussi de manière identique tout au long de la vie du médicament suite aux demandes de variations. Contrairement aux dossiers d'AMM enregistrés en procédure nationale qui comme expliqué plus haut, évoluent différemment au gré du cycle de vie du médicament.

Un autre avantage des procédures européennes est que l'évaluation des dossiers débute et termine en même temps pour tous les pays concernés par la demande. Ceci permet de recevoir l'approbation des AMM initiales comme des variations en une seule fois. Contrairement aux dossiers d'AMM enregistrés en procédure nationale qui sont évalués dans des délais différents. Les approbations sont donc échelonnées dans le temps. Ce qui, nous le verrons par la suite, est la principale difficulté pour la mise en place des

changements avec impact réglementaire sur les sites de production ayant enregistré leurs médicaments dans de nombreux pays.

I.1.2 Hors de l'Union Européenne (Hors UE)

Hors de l'Union Européenne, les procédures d'enregistrement sont souvent nationales. Cela signifie qu'une AMM est demandée à chacun des pays dans lesquels le laboratoire souhaite commercialiser son médicament.

Les inconvénients sont alors les mêmes que pour les procédures nationales obtenues au sein de l'Union Européenne. Les dossiers d'AMM pour un même médicament évoluent indépendamment les uns des autres selon les questions et remarques des autorités compétentes au fil des variations, et la réception des différentes approbations est échelonnée dans le temps.

Hors de l'Union Européenne, c'est notamment ce dernier point qui posera le plus de difficultés aux sites industriels car les délais d'évaluation par les autorités de santé hors UE ne sont pas harmonisés, contrairement à ceux de l'UE. Ils peuvent alors présenter de très grandes différences entre eux mais également avec ceux de l'UE. Pour illustrer cette complexité, certains d'entre eux seront présentés dans la section *1.3.4 - Délais d'évaluation des variations par les autorités de santé*.

I.2 Rappel de la structure du dossier d'AMM

I.2.1 Un format harmonisé international : le CTD

Depuis novembre 2000, les dossiers d'AMM se rédigent selon un format harmonisé appelé CTD (*Common Technical Document*). Ce format commun aux trois grandes zones ICH (*International Conference on Harmonisation*) - Europe, Etats-Unis et Japon - est aujourd'hui reconnu par quasiment tous les pays du monde. Il permet aux autorités de santé de gagner du temps dans l'évaluation réglementaire des dossiers de demande d'AMM mais également de faciliter la communication avec les demandeurs. Le CTD ne précise pas quelles études et données sont exigées pour obtenir une approbation ; il existe des exigences régionales qui induisent des différences dans le contenu des dossiers selon les régions du monde.

L'organisation générale du CTD est présentée dans la ligne directrice ICH: M4: *Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use* (2) et est repris pour l'Europe dans l'avis aux demandeurs Volume 2B : *Medicinal products for human use - Presentation and format of the dossier - Common Technical Document (CTD)* (3).

Le CTD est organisé en cinq modules. Le contenu de Module 1 correspond à la partie administrative du dossier et est spécifique à chaque région. Il contient notamment le formulaire de demande, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et l'étiquetage. Il est considéré comme hors-CTD.

En ce qui concerne la structure des Modules 2, 3, 4 et 5, ils sont communs pour toutes les régions ICH.

Le module 2 contient les résumés des modules 3, 4 et 5 (qualité, pré-clinique et clinique) qui doivent être rédigés ou validés par des experts.

Le module 3 contient toute la documentation chimique, pharmaceutique et biologique relative au médicament. Il peut être appelé module Qualité ou pharmaceutique ou plus communément « partie CMC » (*Chemistry, Manufacturing and Controls*). Son contenu est rappelé en détail dans la section I.2.2 - *Focus sur le module 3 : partie Qualité dite CMC*.

Le module 4 ou partie pré-clinique présente la documentation relative aux études toxicologiques et pharmacologiques menées sur la substance active et le produit fini. C'est dans cette partie que l'on trouve les résultats des études menées sur l'animal.

Le module 5 ou partie clinique regroupe la documentation relative aux essais cliniques. Il s'agit des études menées sur l'Homme suite à l'usage du médicament. Après commercialisation, c'est dans ce module que seront ajoutées les données de pharmacovigilance avec les PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) ou rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité.

Un diagramme en triangle récapitulatif du format CTD est présenté ci-dessous.

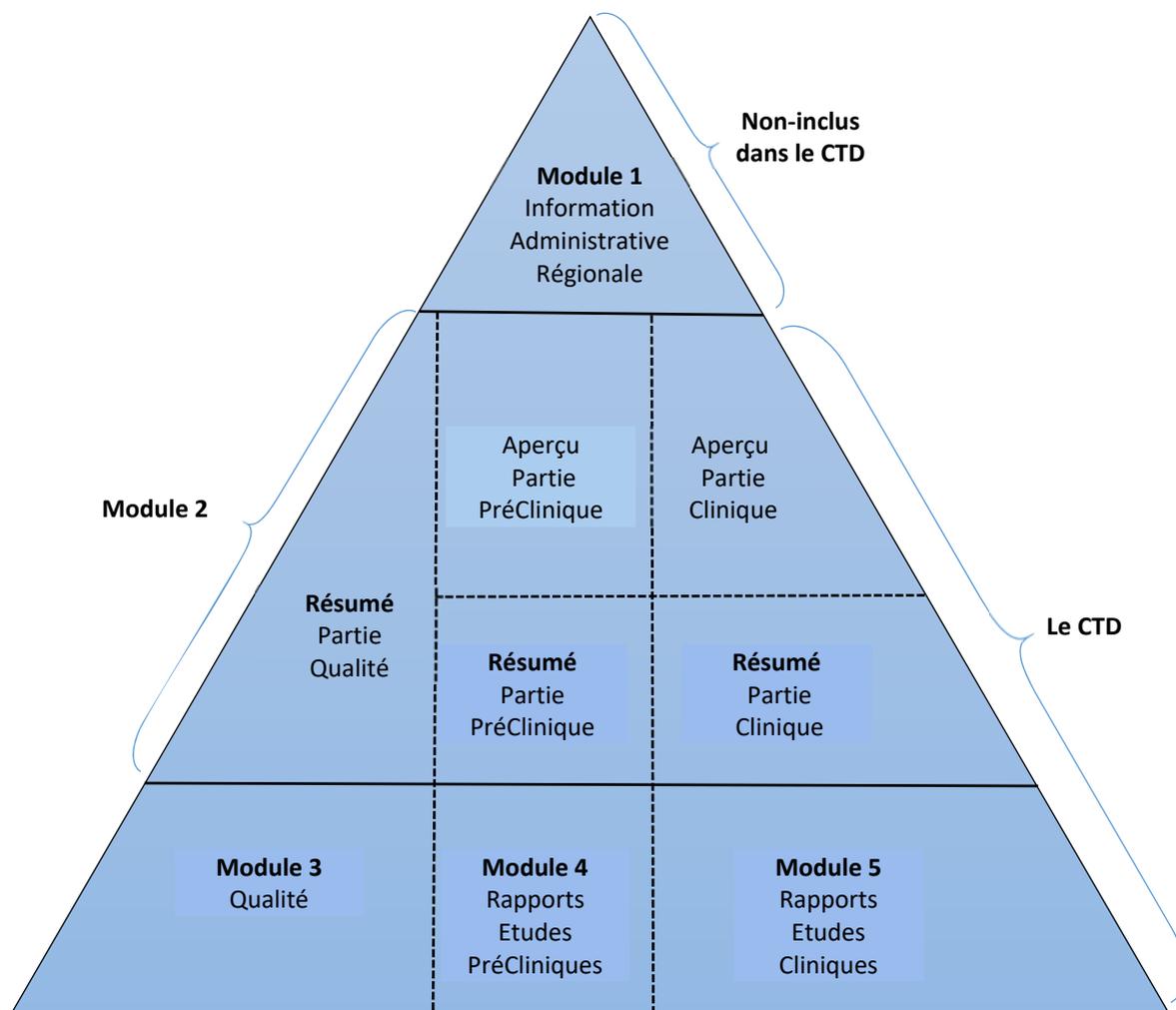


Figure 1 - Diagramme récapitulatif du format CTD dit « Triangle CTD »

I.2.2 Focus sur le module 3 : partie Qualité dite CMC

La structure du module 3 est décrite dans la ligne directrice ICH M4Q (R1) : *The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use - Quality (4)*.

Ce module regroupe les informations relatives à la substance active et au produit fini notamment en termes de fabrication, contrôles, articles de conditionnement et stabilité. Pour le produit fini, il décrit également sa composition et son développement pharmaceutique ainsi que le contrôle des excipients.

Les informations contenues dans ce module sont donc celles qui sont susceptibles de faire l'objet d'une demande de variation lorsqu'un changement est envisagé sur un site de production pharmaceutique.

Les différentes sections de ce module sont présentées plus en détail dans le tableau ci-après.

MODULE 3 – QUALITY		
Sections	Titres des sections en anglais	Titres des sections en français
3.1	MODULE 3 TABLE OF CONTENTS	MODULE 3 TABLE DES MATIERES
3.2	BODY OF DATA	DONNEES
3.2.S	DRUG SUBSTANCE	SUBSTANCE ACTIVE
3.2.S.1	General Information	Informations générales
3.2.S.1.1	Nomenclature	Nomenclature
3.2.S.1.2	Structure	Structure
3.2.S.1.3	General Properties	Propriétés générales
3.2.S.2	Manufacture	Fabrication
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	Fabricant(s)
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours
3.2.S.2.3	Control of materials	Contrôle des matières
3.2.S.2.4	Controls of critical steps and intermediates	Contrôle des étapes critiques et intermédiaires
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation	Validation et/ou évaluation du procédé
3.2.S.2.6	Manufacturing process development	Développement du procédé de fabrication
3.2.S.3	Characterization	Caractérisation
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics	Elucidation de la structure et autres caractéristiques
3.2.S.3.2	Impurities	Impuretés
3.2.S.4	Control of drug substance	Contrôle de la substance active
3.2.S.4.1	Specification	Spécifications
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	Méthodes d'analyse
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	Validation des méthodes analytiques
3.2.S.4.4	Batch analyses	Analyses de lot
3.2.S.4.5	Justification of Specification	Justification des spécifications
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	Etalons ou matières de référence
3.2.S.6	Container Closure System	Articles de conditionnement
3.2.S.7	Stability	Stabilité
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	Résumé et conclusion des stabilités
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Protocole de stabilité après approbation et engagement de stabilité
3.2.S.7.3	Stability Data	Données de stabilité

3.2.P	DRUG PRODUCT	PRODUIT FINI
3.2.P.1	Description and composition of the drug product	Description et composition du produit fini
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	Développement pharmaceutique
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	Constituants du produit fini
3.2.P.2.2	Drug Product	Produit fini
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	Développement du procédé de fabrication
3.2.P.2.4	Controls and critical steps and intermediates	Contrôles et étapes critiques et intermédiaires
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	Attributs microbiologiques
3.2.P.2.6	Compatibility	Compatibilité
3.2.P.3	Manufacture	Fabrication
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	Fabricants
3.2.P.3.2	Batch formula	Formule de lot
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates	Contrôle des étapes critiques et intermédiaires
3.2.P.3.5	Process validation and / or evaluation	Validation et/ou évaluation du procédé
3.2.P.4	Control of excipients	Contrôle des excipients
3.2.P.4.1	Specifications	Spécifications
3.2.P.4.2	Analytical procedures	Méthodes d'analyse
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures	Validation des méthodes analytiques
3.2.P.4.4	Justification of specifications	Justification des spécifications
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin	Excipients d'origine humaine ou animale
3.2.P.4.6	Novel Excipients (<i>ref to A 3</i>)	Nouveaux excipients
3.2.P.5	Control of drug product	Contrôle du produit fini
3.2.P.5.1	Specification(s)	Spécifications
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	Méthodes d'analyse
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	Validation des méthodes analytiques
3.2.P.5.4	Batch analyses	Analyses de lot
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	Caractérisation des impuretés
3.2.P.5.6	Justification of specification(s)	Justification des spécifications
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	Etalons ou matières de référence
3.2.P.7	Container Closure System	Articles de conditionnement
3.2.P.8	Stability	Stabilité
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	Résumé et conclusion des stabilités
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Protocole de stabilité après approbation et engagement de stabilité
3.2.P.8.3	Stability Data	Données de stabilité
3.2.A	APPENDICES	ANNEXES
3.2.A.1	Facilities and Equipment	Installations et équipement
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	Agents adventices et évaluation de sécurité
3.2.A.3	Excipients	Excipients
3.2.R	REGIONAL INFORMATION	INFORMATIONS REGIONALES

Tableau 1 - Présentation des sections du Module 3 du dossier d'AMM

I.3 Réglementation relative aux modifications d'AMM (variations)

I.3.1 Les différentes étapes de la soumission à l'implémentation

L'AMM octroyée à un titulaire d'AMM pour une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet de modifications. Il s'agit de modifications des informations du dossier déposé lors de la demande initiale de l'AMM. Comme énoncé dans le chapitre précédent, ce sont principalement les variations liées au Module 3 du dossier d'AMM qui impactent de manière complexe les sites industriels. Celles concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance ont un impact moins complexe car les informations produit (Résumé des Caractéristiques du Produit -RCP, notice et étiquetage) sont souvent spécifiques des pays et leur gestion est intégré dans l'activité quotidienne des sites de fabrication.

Avant la soumission d'une variation, deux étapes préalables doivent être réalisées:

1. L'évaluation de la nécessité de soumettre une variation relative au changement appelée évaluation de l'impact réglementaire ;
2. L'élaboration de la stratégie réglementaire qui vise notamment à identifier le type de variation qui sera soumis.

Le premier point sera développé dans la section *I.3.2 - Sections du module 3 donnant lieu à des variations*. Le second sera présenté dans la section *I.3.3.1 Classification des variations selon les réglementations en vigueur*.

Lorsque le dossier de variation est prêt, il est alors soumis aux différentes autorités de santé des pays dans lesquels le médicament est enregistré. La première phase est en général une phase de recevabilité. Elle consiste à vérifier que le dossier est complet et conforme. C'est l'accusé de recevabilité de la demande qui marque le point de départ des délais réglementaires et le démarrage de la phase d'évaluation. La durée de l'évaluation dépend ensuite de la classification de la variation et des différentes réglementations en vigueur dans les pays évaluateurs.

A l'issue des délais réglementaires d'évaluation, la décision peut être soit :

- implicite (tacite) : aucune notification ne sera alors reçue par le demandeur ;
- explicite (expresse) : une notification sera alors envoyée au demandeur, en général, par courrier.

Une fois la variation acceptée de manière implicite ou explicite, le demandeur peut mettre en place le changement ayant fait l'objet de la demande, il s'agit de la phase d'implémentation. Selon les réglementations, il peut exister une période transitoire de mise en place du changement appelée *grace period* durant laquelle le laboratoire pharmaceutique est considéré comme conforme au dossier d'AMM même s'il n'implémente pas le changement. Cette période permet notamment d'attendre les approbations des autres pays évaluateurs afin de mettre en place le changement en une seule fois pour un médicament donné.

Le schéma ci-dessous résume les différentes étapes relatives aux demandes de variation d'AMM.

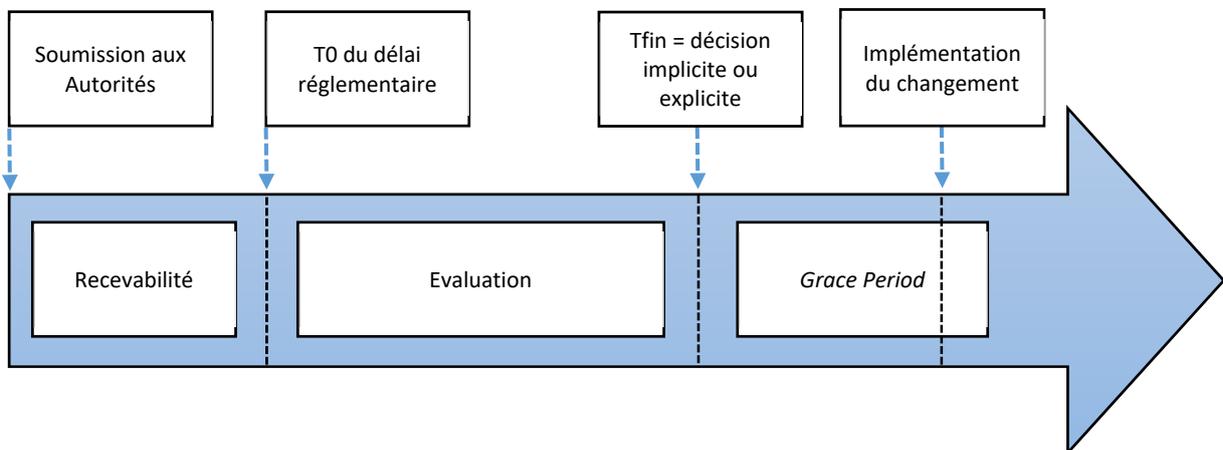


Figure 2 - Les différentes étapes relatives aux demandes de variation d'AMM: de la soumission à l'implémentation

I.3.2 Sections du module 3 donnant lieu à des variations

Lorsqu'un changement est envisagé par un site industriel, quel que soit son origine (changement de matériel ou de méthode d'analyse, amélioration des procédés, nouveau fournisseur, évolution de la réglementation, etc.), la première étape est toujours l'évaluation de l'impact réglementaire. Il s'agit de déterminer si les informations enregistrées dans le dossier d'AMM doivent être modifiées ou non relativement à ce changement. En effet, toutes les informations enregistrées ne donnent pas lieu à une demande de variation. Il est possible de distinguer deux catégories de sections au sein du module 3 en fonction des données qu'elles contiennent : d'une part les sections dites opposables qui donnent lieu à des variations et d'autre part les sections dites supports qui ne donnent pas lieu à des variations. Ainsi les sections considérées comme de :

- **la documentation opposable** renferment les données qui définissent précisément et spécifient la substance active et le produit fini. Elles décrivent également les modalités précises de fabrication et de contrôle du médicament. Ces paramètres sont à prendre en considération par la personne qualifiée (*qualified person*) lors de la libération des lots.
- **la documentation support** 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 sur le site de production, après le dépôt du dossier, sans donner lieu à une mise à jour du dossier d'AMM (exemples : revalidation d'une méthode analytique sans modification de la méthode elle-même, nouvelles données de stabilité générées par les lots de routine, mise à jour de documents fournisseurs de matières premières sans impact sur la qualité).

Le tableau ci-après détaille l'appartenance de chaque section du module 3 à une des deux catégories suscitées. La documentation support est grisée.

MODULE 3 – QUALITY		
Sections	DOCUMENTATION OPPOSABLE donnant lieu à des variations	DOCUMENTATION SUPPORT ne donnant pas lieu à des variations
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 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 autres caractéristiques
3.2.S.3.2		Impuretés
3.2.S.4	Contrôle de la substance active	
3.2.S.4.1	Spécifications	
3.2.S.4.2	Méthodes d'analyse	
3.2.S.4.3		Validation des méthodes analytiques
3.2.S.4.4		Analyses de lot
3.2.S.4.5		Justification des spécifications
3.2.S.5	Etalons ou matières de référence	
3.2.S.6	Articles de conditionnement	
3.2.S.7	Stabilité	
3.2.S.7.1	Résumé et conclusion des stabilités	
3.2.S.7.2		Protocole de stabilité après approbation et engagement de stabilité
3.2.S.7.3		Données de stabilité
3.2.P	PRODUIT FINI	
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.2.2		Produit fini
3.2.P.2.3		Développement du procédé de fabrication
3.2.P.2.4		Contrôles et étapes critiques et intermédiaires
3.2.P.2.5		Attributs microbiologiques
3.2.P.2.6		Compatibilité
3.2.P.3	Fabrication	
3.2.P.3.1	Fabricants	
3.2.P.3.2	Formule de lot	

MODULE 3 – QUALITY		
Sections	DOCUMENTATION OPPOSABLE donnant lieu à des variations	DOCUMENTATION SUPPORT ne donnant pas lieu à des variations
3.2.P.3.3	Description du procédé de fabrication et des contrôles du procédé	
3.2.P.3.4	Contrôle des étapes critiques et intermédiaires	
3.2.P.3.5		Validation et/ou évaluation du procédé
3.2.P.4	Contrôle des excipients	
3.2.P.4.1	Spécifications	
3.2.P.4.2	Méthodes d'analyse	
3.2.P.4.3		Validation des méthodes 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	Nouveaux excipients	
3.2.P.5	Contrôle du produit fini	
3.2.P.5.1	Spécifications	
3.2.P.5.2	Méthodes d'analyse	
3.2.P.5.3		Validation des méthodes analytiques
3.2.P.5.4		Analyses de lot
3.2.P.5.5		Caractérisation des impuretés
3.2.P.5.6		Justification des spécifications
3.2.P.6	Etalons ou matières de référence	
3.2.P.7	Articles de conditionnement	
3.2.P.8	Stabilité	
3.2.P.8.1	Résumé et conclusion des stabilités	
3.2.P.8.2		Protocole de stabilité après approbation et engagement de stabilité
3.2.P.8.3		Données de stabilité
3.2.A	ANNEXES	
3.2.A.1	Installations et équipement	
3.2.A.2		Agents adventices et évaluation de sécurité
3.2.A.3		Excipients

Tableau 2 - Répartition du module 3 en documentation opposable et documentation support

Cependant, malgré l'harmonisation de la structure du dossier d'AMM (format CTD) et les l'existence des guidelines ICH Q8 à 11 ((5), (6), (7), (8)), il n'existe pas, à ce jour, d'harmonisation sur le niveau de détail requis pour les différentes sections et donc sur le niveau minimal nécessitant une maintenance en post-approbation à travers des actions réglementaires.

Une nouvelle guideline encore au format de *draft*, l'ICH Q12 (9) propose le concept des conditions établies qui permettront au titulaire de l'AMM et aux autorités de santé d'avoir la même compréhension quant aux éléments nécessaires pour assurer la qualité du produit et identifier ceux qui exigent une soumission réglementaire, en cas de changement. Cette ligne directrice décrit d'une part, comment identifier les conditions établies et d'autre part, les informations pouvant être considérées comme de la documentation support. Les sections contenant de la documentation support détaillées dans l'annexe 1 de cette *guideline*, sont identiques à celles du tableau 2 présenté ci-avant. Les sections présentées comme pouvant contenir de la documentation opposable sont celles qui doivent contenir les conditions établies.

Pour le procédé de fabrication, les conditions établies devraient inclure des paramètres critiques du procédé (*Critical Process Parameters -CPPs*), comme définis dans l'ICH Q8 (R2) (5), ainsi que les paramètres clés du procédé (*Key Process Parameters - KPPs*), qui sont les paramètres du procédé de fabrication qui ne sont pas directement lié aux attributs critiques de la qualité du produit, mais qui nécessitent d'être contrôlés pour assurer la reproductibilité du procédé.

Pour les méthodes d'analyses, les conditions établies devraient inclure les éléments qui permettent d'assurer la performance de la méthode.

Enfin, il est précisé que l'application de cette *guideline* ne servira pas à donner une description moins détaillée du procédé de fabrication ou des méthodes analytiques dans le Module 3 du CTD. Mais, qu'au contraire, il est important de fournir une description convenablement détaillée du procédé ou des méthodes afin d'avoir une bonne compréhension de ce qui est et de ce qui n'est pas nécessaire pour assurer la qualité du produit.

I.3.3 Classification des variations et modalités de mise en œuvre des changements avec impact réglementaire

Lorsque le changement envisagé entraîne une modification de la documentation opposable, enregistrée dans le dossier d'AMM, la deuxième étape est l'élaboration de la stratégie réglementaire qui vise notamment à identifier le type de variation qui sera soumis.

Dans la majorité des pays, il existe une classification réglementaire précise des changements en fonction de leur criticité sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fini. Cette classification permet de définir les modalités de soumission et de mise en œuvre des changements sur les sites industriels.

Afin de comprendre sur quels principes se fondent les classifications, la réglementation européenne est prise comme base. Cela permet de la comparer à celle d'autres régions ou pays du monde (Suisse, Algérie, Russie, Vietnam, Afrique francophone, Etats-Unis, Ukraine). Il en sera de même pour les modalités de soumission et de mise en œuvre des changements. Cela permet de mettre en exergue la complexité engendrée par un changement ayant un impact réglementaire pour les sites industriels et de commencer à comprendre pourquoi il n'est pas chose facile d'établir un plan de mise en œuvre (appelé aussi plan d'implémentation).

1.3.3.1 Classification des variations selon les réglementations en vigueur

Dans l'Union Européenne, les modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché sont prévues par la directive 2001/83/CE (10), le règlement (CE) N° 726/2004 (1) et par le règlement (CE) N° 712/2012 (11) modifiant le règlement (CE) N° 1234/2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une AMM de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires (12). Le règlement (CE) N° 1234/2008 est applicable depuis le 1er janvier 2010 aux AMM issues de procédure d'enregistrement centralisée, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée. Son application a été étendue aux AMM purement nationales le 4 août 2013 par le biais du règlement (CE) N° 712/2012 (11) du 4 août 2012.

Les différentes catégories de modifications sont :

- **Modifications mineures de type IA** : modifications dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles;
- **Modifications mineures de type IB** : modifications qui ne constitue ni une modification mineure de type IA ni une modification majeure de type II ni une extension.
- **Modifications majeures de type II** : modifications qui ne sont pas des extensions d'AMM telles que définies à l'annexe I du règlement (12), et qui ne sont pas susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné.

Il existe deux autres catégories de changements qui ne sont pas concernées par l'objet de cette thèse et qui ne seront donc pas repris par la suite. Ils sont tout de même présentés ci-dessous. Il s'agit des :

- **Extensions d'AMM** : modifications qui figurent à l'annexe I du règlement (12) et qui remplissent les conditions qui y sont exposées.
- **Mesures de restriction urgente pour des raisons de sécurité** : modifications provisoires des termes d'une AMM rendues nécessaires par l'existence de nouvelles données sur la sécurité d'utilisation du médicament.

Les lignes directrices 2013/C 223/01 (13), datées du 16 mai 2013, établies par la Commission européenne détaillent les caractéristiques des différentes catégories de modifications et apportent, le cas échéant, des précisions sur les données scientifiques à communiquer pour des modifications spécifiques et sur la façon dont ces données doivent être documentées.

Certaines régions ou pays en dehors de l'Union Européenne, suivent la même classification réglementaire que celle décrite dans les lignes directrices 2013/C 223/01 (13). C'est le cas notamment de la Norvège, de l'Ukraine ou encore de la Serbie.

D'autres régions ou pays en dehors de l'Union Européenne, possèdent des classifications réglementaires similaires à celle de l'UE dans la forme uniquement. En effet, ces classifications

sont basées sur la criticité du changement et se divisent en général en 2 ou 3 types de variations. A l'image des variations européennes de type IA, IB et II, il existe des procédures pour changement mineur, modéré ou majeur. Cependant, bien que souvent comparable dans la forme, il peut exister sur le fond. Certains pays ont tendance à classer les changements sur le même principe que l'Union Européenne comme, par exemple, la Suisse où l'on retrouve dans la catégorie changement mineur, l'ensemble des changements classés IA et IB par la réglementation européenne. Alors que pour d'autres, la corrélation entre les classifications est plus difficile à faire. C'est le cas, par exemple, de l'Algérie, où les changements de type IA et IB peuvent être considérés comme majeurs et inversement, un changement de type II peut être considéré comme mineur. Le Vietnam divise les changements en 3 catégories : notification, changement mineur et majeur. Dans la première catégorie (notification), se retrouvent majoritairement des changements de type IA ou IB. Mais dans la catégorie des changements mineurs les 3 types de changements européens peuvent coexister. C'est la même chose pour la dernière catégorie, celle des changements dits majeurs. En conséquence, un même changement peut être considéré comme mineur de type IA par l'Union Européenne et comme majeur par le Vietnam.

Enfin, dans certaines autres régions ou pays du monde, il n'existe pas de classification des changements impactant le module 3 ; alors deux cas de figures peuvent se présenter :

- la classification est faite directement par les autorités de santé et la mise en place du changement ne peut se faire qu'après l'approbation expresse de ces dernières quel que soit le changement (exemple : Russie) ;
- la classification est celle du pays de référence et la soumission ne peut se faire qu'après la notification de l'approbation par le pays référent (exemples : Ukraine, Afrique francophone dite FSA pour *French Speaking Africa*).

Un tableau illustrant quelques exemples de différences dans la classification des changements selon les réglementations dans diverses régions ou pays du monde est présenté ci-après.

Exemples de différences dans la classification des changements selon les réglementations des différentes régions ou pays du monde				
Description des changements (selon la classification européenne)	E.U Norvège Serbie Ukraine	Suisse	Vietnam	Algérie
Tout ajustement mineur de la composition quantitative du produit fini pour ce qui est des excipients	IA	Mineur	Majeur	Mineur
Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou de la fermeture (conditionnement primaire) pour les médicaments non-stériles	IA	Mineur	Majeur	Mineur
Réduction de la durée de conservation du produit fini	IA _{IN}	Mineur	Mineur	Majeur
Changement de la taille du lot du produit fini jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initialement approuvée du lot pour les formes pharmaceutiques orales à libération immédiate	IB	Mineur	Majeur	Mineur
Extension de la durée de conservation du produit fini après la première ouverture (sur la base de données de stabilité en temps réel)	IB	Mineur	Majeur	Majeur
Certains changements concernant une procédure d'essai du produit fini (y compris remplacement ou ajout)	IB	Mineur	Notification	Mineur
Certificat nouveau ou actualisé présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé utilisant des matières d'origine humaine ou animale pour lesquelles une évaluation des risques quant à une éventuelle contamination par des agents adventices est requise	II	Majeur	Non référencé	Mineur
Extension de la période de recontrôle de la substance active lorsque le dossier approuvé ne contient pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne couvrant la période de recontrôle et sur la base d'une extrapolation des données de stabilité non conformes aux lignes directrices ICH	II	Majeur	Mineur	Mineur
Changement en dehors des limites de spécifications approuvées du produit fini	II	Majeur	Majeur	Mineur

Tableau 3 - Exemples de différences dans la classification des changements selon les réglementations des différentes régions ou pays du monde

1.3.3.2 Modalités de soumission et de mise en œuvre des changements sur les sites industriels selon la réglementation en vigueur

Les différentes réglementations, citées dans le chapitre précédent, définissent aussi les modalités de soumission et de mise en œuvre des changements en fonction de la catégorie dans laquelle ils sont classés.

Dans l'Union Européenne, et dans les pays se conformant à la réglementation européenne (ex : Norvège, Serbie, Ukraine), les règles sont les suivantes :

- **Modifications mineures de type IA (procédure « *Do and Tell* »)**: elles ne requièrent pas d'autorisation préalable, mais doivent être notifiées par le titulaire dans les 12 mois suivant leur mise en œuvre. Toutefois certaines modifications mineures de type IA_{IN} doivent être notifiées dès leur mise en œuvre pour garantir la surveillance continue du médicament.
- **Modifications mineures de type IB (procédure « *Tell, Wait and Do* »)** : elles doivent être notifiées avant leur mise en œuvre. Le titulaire doit attendre 30 jours pour s'assurer que la notification est jugée acceptable par les autorités concernées avant de mettre en œuvre la modification.
- **Modifications majeures de type II** : elles doivent être approuvées par les autorités avant leur mise en œuvre.

En Suisse, il n'existe que deux types de modifications qui sont l'équivalent des types IB et II:

- **Modifications mineures (= type IB)**: elles doivent être notifiées avant leur mise en œuvre. Le titulaire doit attendre 30 jours pour s'assurer que la notification est jugée acceptable par les autorités concernées avant de mettre en œuvre la modification.
- **Modifications majeures (= type II)** : elles doivent être approuvées par les autorités avant leur mise en œuvre.

En Algérie, également, il n'existe que deux types de modifications mais qui sont l'équivalent des types IA et II :

- **Modifications mineures (= type IA)** : elles ne requièrent pas d'autorisation préalable, mais doivent être notifiées par le titulaire dans les 12 mois suivant leur mise en œuvre.
- **Modifications majeures (= type II)** : elles doivent être approuvées par les autorités avant leur mise en œuvre.

Au Vietnam, il existe trois types de modifications qui peuvent s'apparenter d'une part aux types IB avec un délai différent et d'autre part aux types IB et II:

- **Modifications mineures soumises à notification (= type IB)**: elles doivent être notifiées avant leur mise en œuvre. Le titulaire doit attendre 20 jours pour s'assurer que la notification est jugée acceptable par les autorités concernées avant de mettre en œuvre la modification.
- **Modifications mineures et majeures (= type II)** : elles doivent être approuvées par les autorités avant leur mise en œuvre mais le délai d'évaluation est différent entre les mineures et les majeures.

Aux Etats-Unis, il existe trois types de variations qui peuvent s'apparenter aux types IA, IA_{IN} et II de l'Union Européenne:

- **Modifications mineures (= type IA)** : elles ne requièrent pas d'autorisation préalable et sont soumises sous forme de rapport annuel.
- **Modifications modérées (= type IA_{IN})** : elles ne requièrent pas d'autorisation préalable mais doivent être soumises soit 30 jours avant la mise en œuvre soit au moment de la mise en œuvre.
- **Modifications majeures (= type II)** : elles doivent être approuvées par les autorités avant leur mise en œuvre.

En Russie, il n'existe pas de classification. Toutes les modifications, considérées comme devant être soumises, doivent être approuvées par les autorités avant leur mise en œuvre.

En Afrique francophone (FSA), les variations sont soumises après l'approbation du pays de référence (France) et sans réévaluation de la classification. Une acceptation tacite ou expresse est attendue avant la mise en œuvre des changements.

Une comparaison de ces modalités de soumission et de mise en œuvre des changements avec celles de l'Union Européenne est présentée dans le tableau ci-après.

MODALITES DE SOUMISSION ET DE MISE EN ŒUVRE DES CHANGEMENTS			
PAYS/REGION	CLASSIFICATION DES VARIATIONS		
UNION EUROPEENNE et pays se conformant à la réglementation UE (ex : Norvège, Serbie, Ukraine)	Mineures IA «Do and Tell»	Mineures IB «Tell, Wait and Do»	Majeures II
	IA : Soumission dans les 12 mois suivant leur mise en œuvre IA_{IN} : Soumission immédiatement suivant leur mise en œuvre	Soumission et attente acceptation tacite avant leur mise en œuvre	Soumission et attente acceptation expresse avant leur mise en œuvre
SUISSE	/	Mineures	Majeures
		Soumission et attente acceptation tacite avant leur mise en œuvre	Soumission et attente acceptation expresse avant leur mise en œuvre
ALGERIE	Mineures	/	Majeures
	Soumission dans les 12 mois suivant leur mise en œuvre		Soumission et attente acceptation expresse avant leur mise en œuvre
VIETNAM	/	Notifications	Mineures et Majeures
		Soumission et attente acceptation tacite avant leur mise en œuvre	Soumission et attente acceptation expresse avant leur mise en œuvre
ETATS-UNIS	Mineures et Modérées	/	Majeures
	Mineures : Déclaration dans le rapport annuel Modérées : Soumission soit 30 jours avant la mise en œuvre soit au moment de la mise en œuvre		Soumission et attente approbation expresse avant leur mise en œuvre
RUSSIE	Pas de classification : Soumission et attente acceptation expresse avant leur mise en œuvre		
FSA	Classification UE : Soumission après approbation du pays de référence (France) et mise en œuvre après acceptation tacite ou expresse selon les pays		

Tableau 4 - Modalités de soumission et de mise en œuvre des changements selon le type de variation et les régions du monde

Certaines régions ou pays, comme l'Union Européenne, l'Algérie ou les Etats-Unis, autorisent la mise en œuvre de changements mineurs avant de les notifier aux autorités (procédure « *Do and Tell* »). Cependant, ceci est à pondérer par le fait que - c'est le cas de la réglementation européenne - la notification du changement peut quand même faire l'objet d'un rejet dans certaines circonstances, entraînant l'obligation, pour le titulaire, de cesser d'appliquer toute modification concernée déjà mise en œuvre. De ce fait, et du fait qu'un même changement peut être classé différemment par un autre pays, il est difficile de mettre réellement en œuvre ce type de changement dit « *Do and Tell* » avant sa soumission.

D'autres changements (tels que les types IB en Union Européenne, les mineurs en Suisse, et les notifications au Vietnam) nécessitent d'être soumis mais peuvent être mis en œuvre à l'issue du délai réglementaire d'évaluation c'est à dire que l'absence de réponse des autorités passé ce délai est considérée comme une acceptation tacite (procédure « *Tell, Wait and Do* »). Cependant, dans le cas où l'autorité compétente n'informe pas le demandeur de la réception du dossier ou de sa recevabilité (T0 de l'évaluation), il est impossible de prédire à quel moment l'évaluation est censée se terminer (Tfin). De ce fait, l'implémentation du changement par acceptation tacite est difficile à mettre en œuvre par les sites industriels.

Les changements dits majeurs nécessitent d'être soumis et d'attendre impérativement l'approbation expresse des autorités. Il existe ce type de procédure dans la majorité des pays du monde. Il arrive que certains pays appliquent cette règle à d'autres types de changements selon leur réglementation. Le Vietnam, par exemple, l'applique aux changements qu'il classe comme mineurs. Enfin, d'autres pays, comme la Russie, appliquent cette règle à tous les changements qu'ils considèrent comme ayant un impact réglementaire sans distinction de leur criticité sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fini.

Enfin, il existe des pays ou régions pour lesquels il faut attendre l'approbation du pays de référence avant de pouvoir soumettre le dossier de variation. C'est le cas de la zone FSA et de l'Ukraine pour lesquels le pays de référence est la France. Ces pays sont appelés pays suiveurs. Il existe une telle particularité au sein même de l'Union Européenne puisque le Luxembourg demande l'approbation de la Belgique lors de la soumission. Ensuite, les pays suiveurs effectuent une évaluation plus ou moins approfondie selon les cas et les catégories des variations voire aucune évaluation (comme le Luxembourg). Concernant l'implémentation des

changements, tous les cas décrits précédemment sont possibles. Il faudra attendre soit une approbation implicite soit une approbation expresse. Pour le Luxembourg, par exemple, il s'agit toujours d'une approbation tacite. Pour l'Ukraine, c'est le contraire, une approbation expresse est nécessaire. Pour FSA, c'est plus compliqué ; leur réglementation n'est pas aussi précise et détaillée que celle de l'Union Européenne ou d'autres pays du monde. A l'heure actuelle, c'est encore du cas par cas, selon les variations et les pays, les deux types d'acceptations sont possibles. Les modifications peuvent même être soumises sous forme de rapports annuels sans attendre d'approbation expresse.

I.3.4 Délais d'évaluation des variations par les autorités de santé

Les classifications réglementaires des changements permettent, en théorie, d'estimer les délais de retour des autorités à partir de la date de dépôt des variations (ou de recevabilité) et d'élaborer un plan de mise en œuvre du changement sur le site de production.

Le point de départ de l'évaluation est soit la date de réception du dossier par les autorités soit la date de recevabilité du dossier. Lorsqu'une phase de recevabilité est prévue par la réglementation, cela signifie qu'avant d'entamer la procédure d'évaluation, l'autorité compétente vérifie que la classification de la modification proposée est conforme à la réglementation en vigueur et que le dossier est complet au regard de la documentation exigée, qu'elle soit administrative ou technique. C'est une étape préliminaire de « validation » du dossier.

En conséquence, certains délais d'évaluation qui semblent plutôt courts sont en réalité prolongés de la durée de cette étape préliminaire de recevabilité. Quand la durée de cette première phase n'est pas précisée dans la réglementation, elle peut être considérée comme « illimitée » par les pays. Ceci entraîne des délais entre le dépôt et l'approbation pouvant atteindre plusieurs mois ou années alors que la durée d'évaluation réglementaire est seulement de 60 jours par exemple.

Pour des raisons de simplification, les délais d'évaluation des réponses en cas de questions des autorités ne sont pas présentés.

Les délais d'évaluation (et de recevabilité) dans l'Union Européenne dépendent en général du type de procédure et du type de variation :

- **Variations de type IA** : Il n'y a pas de phase préliminaire de recevabilité. L'évaluation est de 30 jours à compter de la réception du dossier par l'autorité compétente quel que soit le type de procédure (nationale, MRP ou centralisée). Cependant, il n'y a pas d'obligation d'informer le titulaire du démarrage de l'évaluation (T0) ;
- **Variations de type IB** : La durée de la phase de recevabilité est de 7 jours civils pour les procédures centralisées et de reconnaissance mutuelle, mais n'est pas précisée pour les procédures purement nationales. Ensuite quel que soit la procédure, l'autorité compétente informe le titulaire de la date de lancement de la procédure (T0) et dispose de 30 jours pour notifier les conclusions de l'évaluation. Si aucune notification n'est envoyée dans les 30 jours, la modification est réputée acceptée (approbation implicite) et le titulaire peut mettre en œuvre les changements acceptés par l'autorité compétente.
- **Variations de type II** : Quel que soit la procédure, l'évaluation commence lorsque la demande est considérée comme conforme mais sans précision du délai imparti relatif à la phase de recevabilité. La date de début de l'évaluation est la date de l'accusé de réception, par l'autorité compétente, de cette demande conforme ; le titulaire est informé du T0 et un calendrier de 60 jours est généralement appliqué. Toutefois, ce calendrier peut être réduit selon l'urgence, par exemple en cas de modification concernant la sécurité d'utilisation du médicament ou étendu à 90 jours pour les modifications concernant le changement ou l'ajout d'indications thérapeutiques ou dans le cas de groupe de modifications. Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, le titulaire peut mettre en œuvre les changements 30 jours après leur approbation par l'autorité compétente. Dans le cadre des procédures centralisées et purement nationales, le titulaire peut mettre en œuvre les changements dès la réception de l'approbation.

Il est à noter que dans l'Union Européenne, chaque pays peut préciser les règles d'évaluation des dossiers en procédure nationale, tout en respectant ceux édictés dans la réglementation européenne et résumés ci-dessus. C'est le cas de la France qui applique pour les dossiers soumis depuis le 6 novembre 2017, les règles suivantes (seules les précisions apportées à la réglementation européenne sont présentées):

1. Réception de la demande : pour toute demande électronique soumise via la plateforme CESP (*Common European Submission Platform*), un accusé de réception de la demande est automatiquement envoyé au demandeur. Ceci est valable pour tous les états membres.
2. Recevabilité de la demande : pour toutes les demandes de type IB et type II, un accusé de recevabilité ou de non-recevabilité de la demande sera systématiquement envoyé par courriel à l'expéditeur dans les 14 jours suivants la réception de la demande.
3. Evaluation de la demande : pour une demande de type II classique, en absence de décision expresse dans un délai de 60 jours après le démarrage de la procédure (T0), la modification est réputée refusée.

L'Ukraine pratique la même classification des variations que l'UE mais les délais d'évaluation sont différents, ils sont de 4 à 6 mois pour les variations mineures et de 6 à 12 mois pour les majeures.

En Suisse, les variations mineures (= type IB) sont évaluées en 30 jours alors que les majeures (= type II) sont évaluées en 12 à 18 mois.

En Algérie, les évaluations se font en 1 à 6 mois quel que soit le type de variation.

Au Vietnam, les variations mineures soumises à notification (= type IB) sont évaluées en 14 jours, les mineures soumises à acceptation expresse sont évaluées en 3 mois et les majeures en 6 mois.

Aux Etats-Unis, les variations mineures et modérées (= types IA et IA_N) ne sont pas évaluées et les majeures (= type II) sont évaluées en 4 mois.

En Russie, l'évaluation est de 90 jours ouvrés.

En Afrique francophone (FSA), l'évaluation prend de 12 à 18 mois quel que soit le type de variation.

Un résumé de ces délais est présenté dans le tableau ci-après.

DELAIS D'ÉVALUATION DES VARIATIONS PAR LES AUTORITÉS DE SANTÉ			
PAYS/REGION	CLASSIFICATION DES VARIATIONS		
	Mineures IA «Do and Tell»	Mineures IB «Tell, Wait and Do»	Majeures II
UNION EUROPEENNE	30 jours à compter de la réception du dossier Un accusé de réception est envoyé via CESP	Recevabilité : 7 jours (MRP) / délai non précisé pour les procédures centralisées et nationales Evaluation : 30 jours à compter du T0	Recevabilité : délai non précisé Evaluation : 60 jours à compter du T0
FRANCE		Recevabilité : 14 jours pour les procédures nationales	
UKRAINE	4 à 6 mois	4 à 6 mois	6 à 12 mois
SUISSE		Mineures 30 jours	Majeures 12 à 18 mois
ALGERIE	Mineures 1 à 6 mois		Majeures 1 à 6 mois
VIETNAM		Notifications 14 jours	Mineures et Majeures Mineures : 3 mois Majeures : 6 mois
ETATS-UNIS	Mineures et Modérées		Majeures
	Pas d'évaluation		4 mois
RUSSIE	90 jours ouvrés		
FSA	12 à 18 mois		

Tableau 5 - Délais d'évaluation des variations par les autorités de santé selon le type de variation et les régions du monde

En conclusion, les délais théoriques d'évaluation sont très variables à travers le monde et peuvent s'étaler de 14 jours à 18 mois. Cette différence de réglementation induit une période de transition très longue entre le premier et le dernier pays qui approuvent le changement pour un médicament enregistré dans de nombreux pays à travers le monde. C'est cette période de transition qui est la principale cause de la complexité de mise en œuvre des changements à date fixe par les sites industriels.

I.3.5 Délais d'implémentation après l'approbation des changements

Après l'approbation d'une variation, la majorité des pays accepte ou tolère, selon que c'est officiel ou officieux, un délai pour la mise en place du changement sur les sites industriels. Ce délai d'implémentation est appelé *grace period* ou *implementation period* en anglais. Pendant ce délai, le laboratoire n'est pas considéré comme non-conforme au dossier en vigueur s'il n'a pas mis en place le changement. Le délai communément admis est de 6 mois, il est alors dit « officieux » car il n'est pas clairement précisé dans la réglementation. Au contraire, il peut être clairement mentionné dans la réglementation de certains pays, il est alors dit « officiel ».

Ces délais d'implémentation donnent un peu de souplesse dans la mise en place d'un changement pour un médicament enregistré à l'international. Ils permettent de prévoir des plans d'implémentation qui visent à assurer la conformité des dossiers d'AMM de tous les pays aux pratiques des sites de production.

Un aperçu des différents délais pouvant exister est présenté dans le tableau ci-après.

Région ou pays	Type de variation	Délai d'implémentation accepté ou toléré par les autorités après l'approbation du changement
UNION EUROPEENNE et pays se conformant à la réglementation UE (ex : Norvège, Serbie)	Toutes	Majorité des pays de l'UE (y compris la France): 6 mois (officieux) Belgique: 6 mois (officiel) mais cela peut varier selon l'impact du changement Serbie: 12 mois maximum
SUISSE	Toutes	Immédiatement après l'approbation (dès le prochain lot fabriqué) et au maximum dans les 12 mois
ALGERIE	Minor	Immédiatement après la mise à jour de la décision d'enregistrement
	Major	Immédiatement après l'approbation verbale du LNCPP ¹
RUSSIE		180 jours soit 6 mois (officiel)
VIETNAM	Toutes	3 mois (concerne plus l'importation du médicament que l'implémentation sur le site de production et s'applique principalement aux changements dits visibles ²)
UKRAINE	Toutes	6 mois (officiel)

Tableau 6 - Délais d'implémentation acceptés ou tolérés par les autorités après approbation d'un changement

¹ Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

² Changements ayant un impact sur les mentions visibles du médicament telles que les informations présentes sur le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), la notice ou l'étiquetage.

II. Gestion de la mise en place d'un changement

La mise en place d'un changement avec impact réglementaire peut se faire selon 3 modes de gestions distincts :

- Implémentations successives au fur et à mesure des approbations (appelée aussi implémentation séquentielle) ;
- Implémentation à date unique, après avoir reçu toutes les approbations (appelée aussi implémentation tardive) ;
- Implémentation à date unique, après avoir reçu les approbations de certains pays seulement (appelée aussi implémentation anticipée).

Afin de garantir la conformité réglementaire, entre les dossiers enregistrés et la pratique, le site industriel doit implémenter le changement dès lors que l'approbation est reçue ou avant la fin de la période appelée *grace period* décrite dans la section 1.3.5 - *Délais d'implémentation après l'approbation des changements*. Le schéma ci-dessous reprend les différentes étapes du processus d'un changement : de la finalisation du dossier de variation à la mise en place du changement.

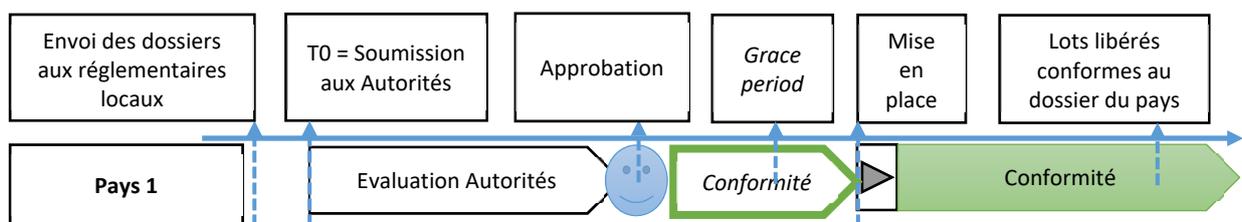


Figure 3 - Le processus d'un changement: de la finalisation de la variation à sa mise en place

Une fois le dossier de variation finalisé, il est envoyé aux contacts réglementaires locaux (de la filiale ou du distributeur) afin qu'ils le déposent auprès des autorités de santé. Cette étape peut prendre un certain temps en fonction des stratégies de dépôt locales (regroupement de plusieurs variations, soumission conjointe à un renouvellement, etc.) et de leurs priorités. Cette première étape sensée prendre au maximum quelques semaines peut durer jusqu'à plusieurs mois, voire -plus rarement- une à deux années.

L'évaluation commence une fois que le dossier est soumis aux autorités et après la phase de recevabilité lorsqu'elle a lieu. Cette dernière est considérée comme incluse dans le temps d'évaluation à partir de ce chapitre pour des raisons de simplification et parce qu'en pratique, le temps d'évaluation réel est calculé entre la date de dépôt et la date d'approbation.

Une fois l'approbation reçue, s'il existe une période d'implémentation (*grace period*), elle est représentée à la suite de l'approbation par un liseré vert qui illustre la conformité du site vis-à-vis du dossier d'AMM pour les lots libérés durant cette période. Bien que le dossier en vigueur soit celui qui intègre le changement, il est accepté ou toléré durant cette période que le site se conforme encore à l'ancien dossier. Passé ce délai, le site doit implémenter le changement afin de maintenir la conformité qui est alors illustrée en vert plein car les lots libérés sont maintenant conformes au dossier en vigueur intégrant le changement.

Ce schéma d'implémentation paraît simple car il n'y a qu'un seul pays. Lorsque le médicament est enregistré dans plusieurs pays et en procédures nationales, cela devient complexe car la période de transition entre la première et la dernière approbation peut être longue. C'est dans ces situations que la gestion de la mise en place du changement est nécessaire afin de garantir la conformité réglementaire. Le schéma ci-après illustre la mise en place en une seule fois d'un changement lorsqu'un médicament est enregistré dans 3 pays différents en procédure nationale.

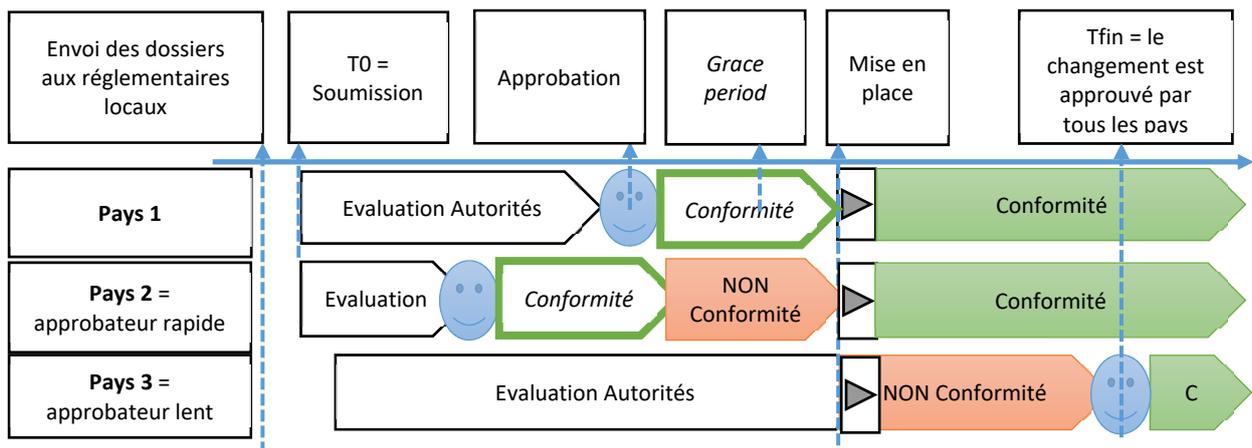


Figure 4 Mise en place en une seule fois d'un changement lorsqu'un médicament est enregistré dans 3 pays différents en procédure nationale

Le premier pays approuve le changement dans les mêmes délais que l'exemple suscité. Mais dans cet exemple, le second pays approuve le changement très rapidement (il est dit « approbateur rapide ») alors que le troisième pays tarde à approuver le changement (il est dit « approbateur lent »). Bien que les pays 1 et 2 aient une *grace period*, cela ne suffit pas à attendre le pays 3 pour mettre en place le changement en une seule fois et garantir la conformité réglementaire. Le pays 2 ayant approuvé très vite, à la fin de la *grace period*, le site se retrouve en non-conformité réglementaire pour ce pays, c' st à dire que les lots libérés ne sont pas conformes au dossier d'AMM en vigueur intégrant le changement. Le pays 1 étant encore dans sa *grace period*, le site est considéré en conformité pour ce pays. Passé ce délai, n'ayant toujours pas reçu l'approbation du pays 3, le site décide d'implémenter le changement afin de garantir la conformité pour les pays 1 et 2. Il se retrouve alors en non-conformité pour le pays 3 jusqu'à l'obtention de l'approbation puisque les lots libérés pour ce pays sont non-conformes au dossier en vigueur qui n'intègre pas encore le changement.

Une autre possibilité de gestion du changement aurait été d'attendre toutes les approbations avant de mettre en place le changement. Dans ce cas, le site aurait été en non-conformité pour les pays 1 et 2 dès la fin de leur *grace period* respective et jusqu'à l'approbation du pays 3.

Dans ce cas, seule une gestion séquentielle permettrait de garantir la conformité réglementaire pour les 3 pays.

Ces trois modes de gestion sont repris en détail ci-après avec leurs avantages et leurs limites.

II.1 Mise en place séquentielle au fur et à mesure des approbations (implémentation séquentielle)

La mise en place séquentielle d'un changement c'est à dire au fur et à mesure de l'obtention des approbations est le seul mode de gestion qui garantit une conformité réglementaire totale. C'est donc le mode d'implémentation privilégié lorsque cela est possible.

II.1.1 Changements pour lesquels la mise en place séquentielle est facilement réalisable

Pour que ce mode de gestion soit réalisable, il faut pouvoir garantir que le changement ne sera appliqué qu'aux pays qui l'ont approuvé. Cela signifie que les médicaments pour les autres pays, en attente d'approbation, devront eux continuer à être produits ou contrôlés de la même manière jusqu'à l'obtention de l'approbation. Chaque pays reçoit ainsi le médicament produit ou contrôlé selon son dossier en vigueur. Sur le terrain, l'implémentation se fait en réalité par destination sachant qu'une destination peut représenter un groupe de pays. Dans ce cas, l'implémentation ne peut pas se faire pays par pays mais pour l'ensemble des pays du groupe à la fois. Une étroite collaboration avec la *Supply Chain* permet alors d'anticiper et de gérer ce genre de situation.

Cette gestion est facilement réalisable dans les cas décrits ci-après.

II.1.1.1 Changements qui impactent les analyses libératoires faites par le laboratoire de contrôle qualité

Il s'agit des changements de spécifications ou de méthode d'analyse du produit fini à libération. Les logiciels de gestion des analyses utilisés dans les laboratoires de contrôle qualité (CQ) permettent aisément de définir les tests et les méthodes applicables spécifiquement à un pays ou à un groupe de pays. De plus, les tests libératoires étant effectués sur des produits finis, ces derniers sont identifiés par un code article spécifique à une destination (un pays ou un groupe de pays) qui apparaît sur le bulletin d'analyse. Ainsi, les bulletins d'analyses des produits finis sont en parfaite conformité avec les spécifications et méthodes en vigueur dans le pays. Ce mode d'implémentation présente tout de même un inconvénient lorsqu'il s'agit d'un changement de méthode analytique puisque pendant toute

la durée de la période de transition, qui peut être longue, il faut gérer le fait d'avoir deux méthodes différentes pour un même test (la nouvelle, celle des pays ayant approuvé et l'ancienne, celle des pays n'ayant pas encore approuvé). Le risque d'erreur par confusion existe mais est faible.

II.1.1.2 Changements de la durée de conservation et/ou des conditions de conservation du produit fini

Les informations relatives à la conservation (durée et conditions) sont mentionnées sur la notice et l'étiquetage (emballage). Ces articles sont identifiés par un code spécifique de la destination (pays ou groupe de pays) puisque notamment la langue utilisée varie en fonction de la destination. Il est donc facile de changer une information contenue dans la notice et l'étiquetage spécifiquement pour une destination.

Un diagramme schématisant ce mode d'implémentation lorsqu'un médicament est enregistré en procédure nationale dans plusieurs pays ou régions du monde est présenté ci-après.

Il permet de voir que dans un environnement international complexe, quel que soient les délais de dépôts des variations par les contacts réglementaires locaux, les délais d'évaluation des pays, les contraintes liées aux types de soumission (pays suiveurs) et aux stratégies réglementaires (types de variation), les lots libérés sont toujours conformes au dossier d'AMM en vigueur de chaque pays. L'implémentation est symbolisée par une flèche à l'intérieur d'un

petit rectangle : .

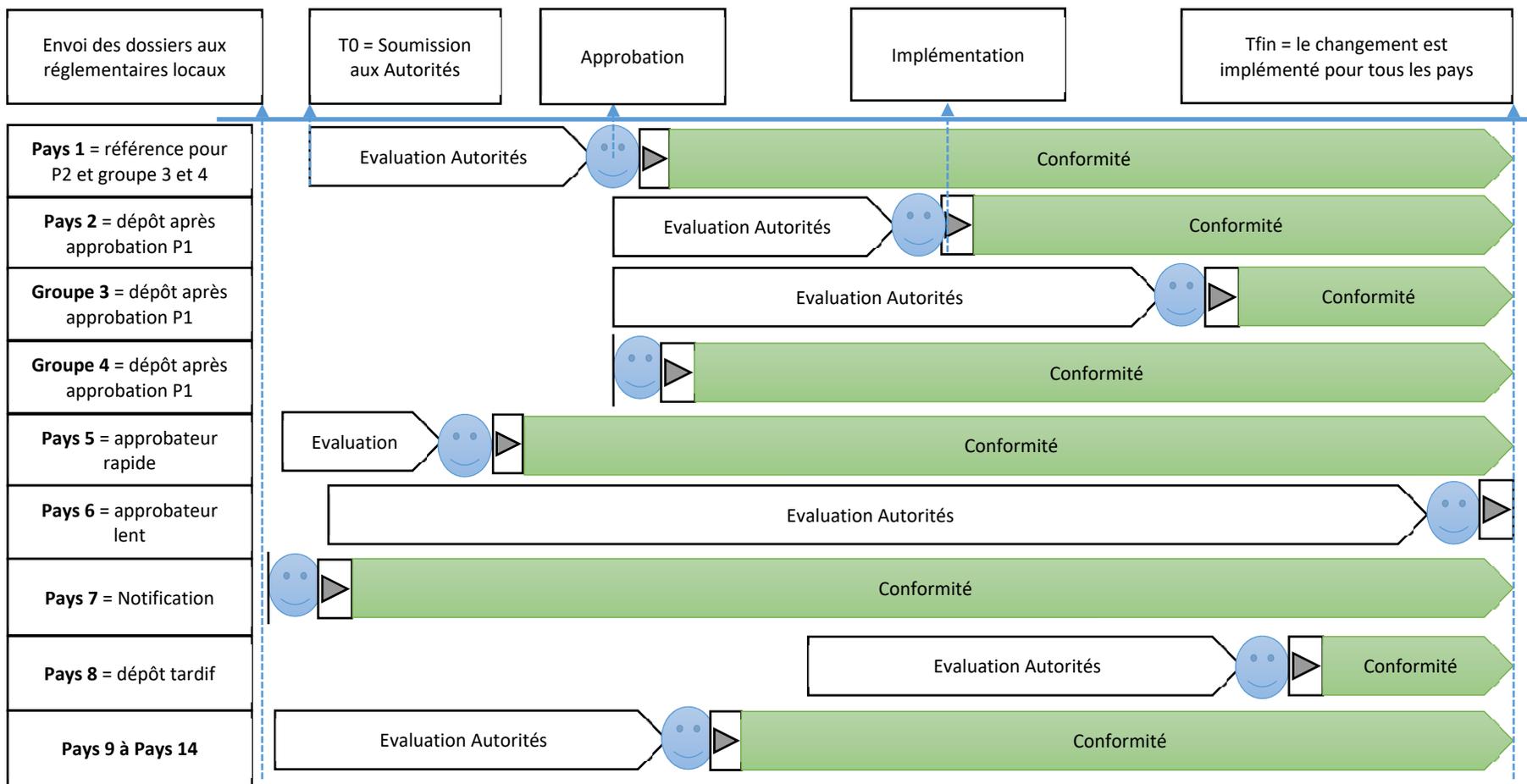


Figure 5 - Implémentation séquentielle d'un changement

II.1.2 Changements pour lesquels la mise en place séquentielle est difficilement réalisable

L'implémentation séquentielle, bien qu'idéale d'un point de vue de la *compliance* (conformité), impose au site de production de gérer pendant une longue période de transition - qui peut durer plusieurs années (entre la première et la dernière approbation) - des références d'articles différentes avant/après approbation, des méthodes d'analyses différentes pour un même test, des procédés de fabrication différents, etc...Cela est parfois trop complexe, trop contraignant ou trop risqué pour un site de production, voire parfois techniquement impossible. Des exemples de ces cas sont détaillés ci-après.

II.1.2.1 Changements de spécifications ou de méthode d'analyse en stabilité sur le produit fini

Les études de stabilité annuelle consistent à mettre en stabilité un lot de chaque médicament tous les ans. Il est admis que lorsque le médicament est fabriqué de la même manière pour toutes les destinations, il n'est pas nécessaire de mettre en stabilité un lot par destination donc, en général, le lot annuel mis en stabilité correspond à une seule destination. Bien que des différences puissent exister entre les destinations, si elles portent uniquement sur des éléments qui n'impactent pas la qualité du produit (exemple : langues de la notice et/ ou de l'étiquetage) alors un seul lot est représentatif de la qualité du médicament pour tous les pays. En d'autres termes, les tests et les résultats du lot annuel de stabilité seront valables pour tous les pays. Le logiciel utilisé permet malgré tout de programmer deux méthodes et deux spécifications pour un même test. Donc, il est possible pendant la période de transition d'effectuer les tests en double sur le lot annuel de stabilité. Cette situation présente plusieurs inconvénients :

- Il faut avoir prévu un plan d'implémentation en amont car le nombre d'unités de médicament stockées dans l'enceinte de stabilité est calculé en fonction du nombre d'analyses qui seront réalisées jusqu'à la péremption du lot. Donc, si une analyse doit être doublée pour un lot déjà en cours, le nombre d'unités supplémentaires pour la réaliser doit avoir été anticipé et ajouté avant le démarrage des études de stabilité.

- Le risque d'erreur du report des résultats est non-négligeable. En effet, le résultat correspondant à l'ancienne méthode peut être attribué à la nouvelle méthode et générer alors de faux résultats hors-spécifications (OOS)
- Il existe un risque de résultats contradictoires. En effet, il peut arriver qu'un résultat OOS apparaisse avec une des deux méthodes uniquement. Dans ce cas, se pose la question de la gestion de cette contradiction par l'Assurance Qualité en termes d'actions à mener vis-à-vis des médicaments de ce lot présents sur le marché d'un pays ou d'un groupe de pays. Si le résultat OOS est apparu avec la nouvelle méthode sur un lot à destination d'un pays où c'est l'ancienne méthode qui est en vigueur, doit-on retirer le lot du marché ou considérer que le résultat OOS n'est pas applicable pour ce pays car celui correspondant à leur méthode en vigueur est conforme ? Ce genre de situation peut devenir un casse-tête pour l'Assurance Qualité (AQ) et la personne qualifiée (QP) qui libère les lots de produits finis sur le marché.
- Cela entraîne un coût supplémentaire pour le site de production. Il faut alors que le service impacté par cette gestion ait les ressources pour ajouter des analyses supplémentaires dans un planning d'analyses obligatoires souvent très chargé.

II.1.2.2 Changements de spécifications, de méthode d'analyse ou de qualité d'une matière première ou d'un article de conditionnement

Chaque matière première (substance active ou excipient) et article de conditionnement primaire (flacon, tube, blister, etc.) est identifié par un code unique quel que soit le produit fini ou la destination du produit fini dans lequel il est utilisé. Voir le schéma ci-dessous.

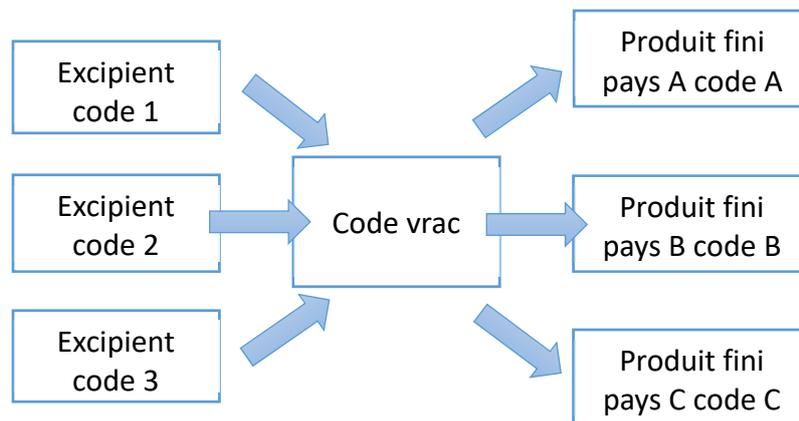


Figure 6 - Exemple de codification d'un ordre de production de lot

Par exemple, pour mettre en place un changement de spécification sur un excipient, il faudra soit faire les analyses en double comme dans le cas des études de stabilité soit dédoubler le code article de cet excipient afin de différencier celui qui aura été contrôlé et libéré selon l'ancienne spécification de celui qui aura été contrôlé et libéré selon la nouvelle.

Dans le premier cas de figure (analyses en double), les difficultés engendrées sont quasiment les mêmes que celles développées dans le précédent paragraphe, à savoir :

- Le risque d'erreur du report des résultats ;
- Le risque de résultats contradictoires ;
- Surcoût pour le site.

Dans le deuxième cas de figure (dédoubllement du code article de l'excipient), les difficultés résident dans le fait que:

- Un même excipient peut être utilisé dans plusieurs produits finis ;
- Les codes des excipients ne sont pas directement rattachés au code du produit fini mais au code du produit semi-ouvré (appelé « vrac » en pratique). Il s'agit, par exemple, du mélange de poudre avant compression, du gel avant répartition dans son conditionnement primaire, etc. ;
- Un vrac peut ensuite être utilisé pour des produits finis à destination de pays ou groupe de pays multiples.

La multiplication des codes articles, illustrée par le schéma ci-après engendre notamment une complexification de la planification de la production.

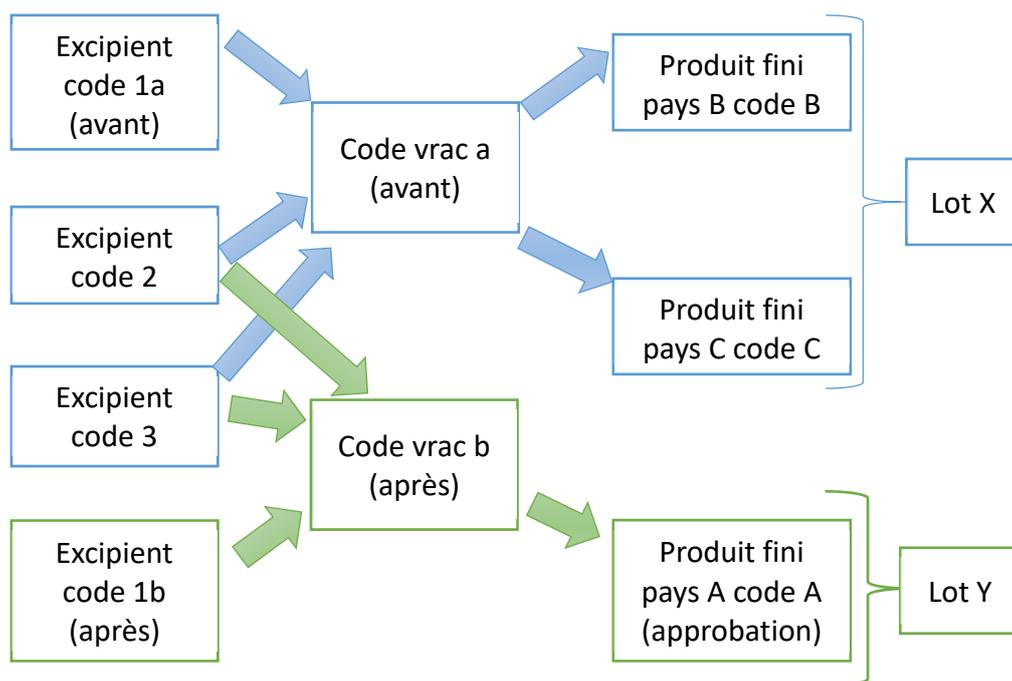


Figure 7 - Exemple de multiplication des codes articles

Lorsque 2 pays qui n'ont pas le même dossier en vigueur (un ayant approuvé le changement et pas l'autre) passent commande, cela déclenche 2 commandes distinctes chez le fournisseur d'excipient et cela entraîne 2 ordres de production incompatibles en production c'est à dire qu'ils ne peuvent pas être regroupés dans la même campagne de production à cause du code

vrac différent. Si chaque pays n'a pas commandé une quantité suffisamment grande correspondant à un lot complet, il faudra alors :

- Soit produire plus et stocker ;
- Soit regrouper la commande de chaque pays avec celles de pays partageant le même code vrac afin d'atteindre la quantité suffisante pour démarrer une campagne de production. Ceci est d'autant plus compliqué qu'il existe déjà des groupes de pays constitués sur la similitude de leurs articles de conditionnement secondaires (notice, étiquetage) liée notamment à la langue.

Ces conséquences liées à la multiplication des codes articles entraînent inéluctablement d'autres conséquences :

- Complexification des dossiers de lots ;
- Augmentation du risque d'erreurs ;
- Augmentation de la charge de travail de tous les services impactés (AQ, CQ, *Supply Chain*, Production, etc.)
- Augmentation du coût des matières premières puisque au lieu d'avoir une commande volumineuse donnant droit à un prix réduit, il y aura une succession de commandes de faible volume. Cela entraînera une augmentation de la charge de travail du fournisseur puisqu'il devra identifier et conditionner distinctement la matière à destination des pays ayant approuvés de celle à destination des pays en attente ;
- Diminution de la productivité et augmentation des stocks ;
- Diminution de la réactivité de réponse aux commandes des clients, et par conséquent du respect des délais de livraison et donc de la satisfaction du client.

En conclusion, l'implémentation séquentielle appliquée aux changements liés aux matières premières et articles de conditionnement nécessite une démultiplication des codes articles ayant pour conséquence l'augmentation exponentielle des risques d'erreur, des contraintes et des coûts pour le site de production.

II.1.2.3 Changement de procédé de fabrication ou de contrôle en cours de fabrication (IPC)

La mise en place séquentielle d'un changement d'équipement (exemples : mélangeur légèrement différent, filtre de taille différente, etc.) est techniquement impossible lorsqu'il existe un atelier de production unique pour un médicament.

En revanche, l'implémentation séquentielle peut s'envisager pour les changements impactant les paramètres du procédé de fabrication (exemples : temps ou température d'une étape, vitesse de rotation d'un mélangeur, etc.) ou les contrôles en cours de production (exemples : dureté des comprimés, perte à la dessiccation d'une poudre, etc.). Ce mode de gestion entraîne le dédoublement du code vrac et donc du dossier de lot. De ce fait, les contraintes, les conséquences et les risques sont quasiment identiques à ceux présentés dans le paragraphe précédent sur le dédoublement du code article d'une matière première.

Dans les cas où l'implémentation séquentielle est difficilement réalisable voire impossible, il faut alors envisager une implémentation à date unique selon les types de fonctionnement présentés ci-après.

II.2 Mise en place à date fixe après approbation de tous les pays (implémentation tardive)

Dans ce cas, le laboratoire soumet la variation dans tous les pays concernés, attend l'approbation de chaque pays et ne réalise la mise en œuvre du changement sur site qu'après obtention de toutes les approbations. Ce type de gestion est illustré dans le schéma suivant.

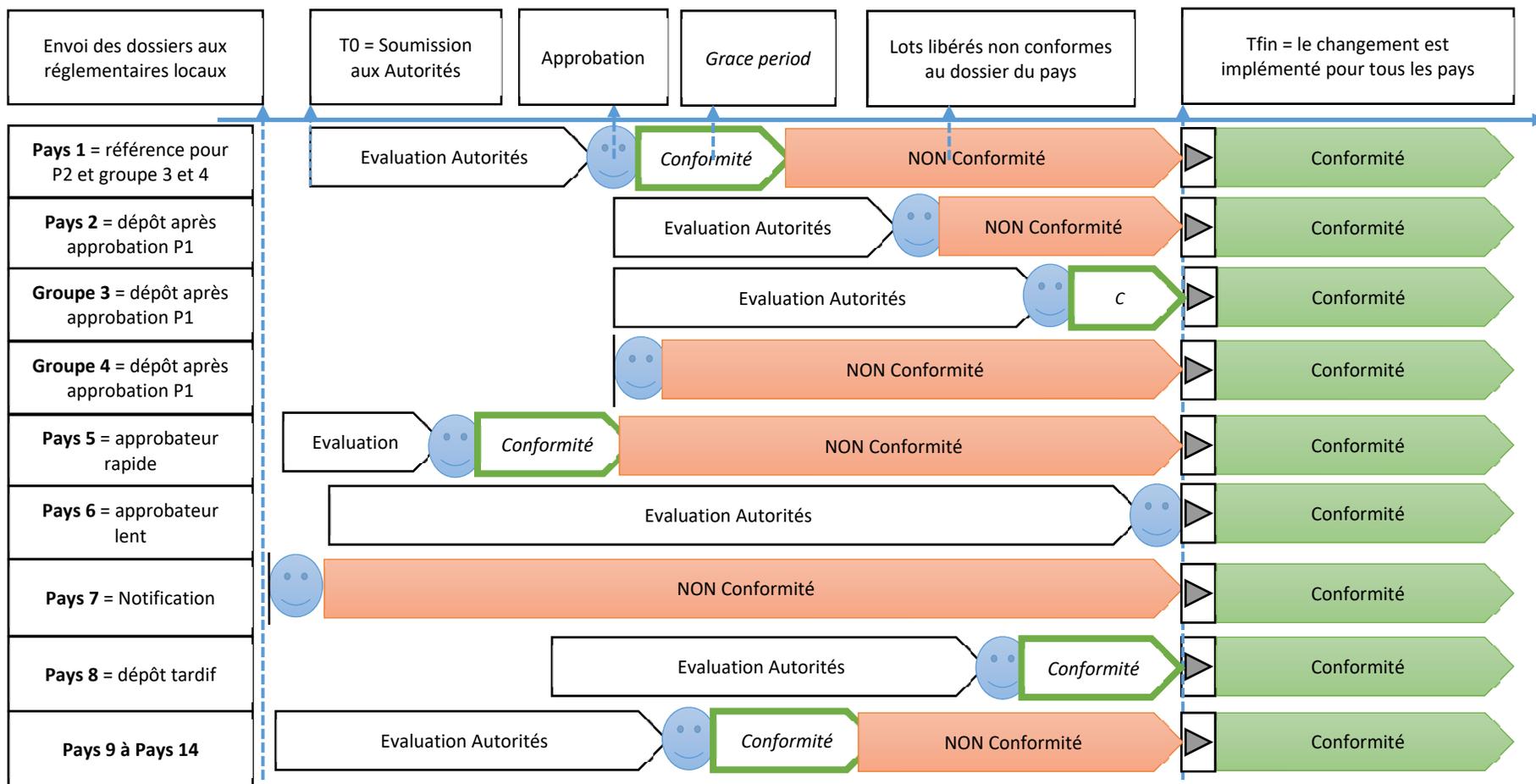


Figure 8 - Implémentation d'un changement à date fixe après approbation de tous les pays

Dans cette illustration, la mise en œuvre du changement à date fixe et appliquée à tous les pays à la fois simplifie grandement la gestion du changement en comparaison avec la multiplication des codes articles proposée précédemment. Le risque d'erreurs s'en trouve lui aussi considérablement diminué. Mais cette situation oblige le site à une mise en œuvre tardive qui expose à d'autres types de contraintes et conséquences :

- Les non-conformités réglementaires vis-à-vis des autorités ayant approuvées la variation rapidement peuvent être importantes. En effet, les lots libérés pour les pays dits « approbateurs rapides » seront non-conformes au dossier en vigueur pendant une période allant de la fin de la période d'implémentation (*grace period*) à la date d'implémentation, ce qui peut représenter plusieurs années (situation illustrée en rouge sur le schéma) ;
- Les pays dits « approbateurs rapides » ne peuvent pas bénéficier de l'amélioration de la qualité, le cas échéant, avant que tous aient approuvés ;
- C'est un frein à la démarche d'amélioration continue ;
- Cette gestion entraîne des surcoûts pour le site (exemples : le fournisseur surfacture la matière correspondant à « l'ancienne qualité », ou des projets du site sont repoussés, etc.).

II.3 Mise en place à date fixe après approbation de certains pays (implémentation anticipée)

Dans ce cas, le laboratoire soumet la variation dans tous les pays concernés et n'attend l'approbation que d'un certain nombre de pays pour mettre en œuvre le changement sur site. L'implémentation se fait à date fixe en une seule fois en anticipant sur les approbations à venir. Ce type de gestion est privilégié par le site lorsqu'il s'agit d'un changement identifié comme critique (exemples : projet important, changement de méthode analytique ou de procédé de fabrication en vue de régler un problème de qualité, etc.), ou bien que les premiers pays ayant approuvés sont identifiés comme critiques (exemple : inspection des autorités à venir ou liée au changement) ou tout simplement que les non-conformités sont importantes (*grace period* écoulée pour plusieurs pays). Dans ces cas, il est nécessaire d'avoir anticipé un plan d'implémentation lors de l'évaluation des impacts et du passage au comité de *change control*. Cependant, il peut arriver que cette gestion du changement soit subie par le site (exemples : rupture de stock d'une matière ou arrêt de production d'un article de conditionnement chez un fournisseur).

Dans tous les cas, une analyse de risques sera faite conformément à ce qui est décrit dans le chapitre IV - *Optimisation de la mise en place des changements : outil décisionnel d'analyse de risques*. La mise en œuvre anticipée ne sera acceptée que si le changement apporte un gain significatif sur la qualité du médicament (ou ne présente aucun risque contraire) et que les risques réglementaires et ceux liés à ce mode d'implémentation ont été identifiés comme acceptables et/ou inférieurs à ceux liés aux autres modes d'implémentation (séquentielle et tardive). La décision finale sera prise par la personne qualifiée.

Ce type de gestion est illustré dans le schéma ci-après.

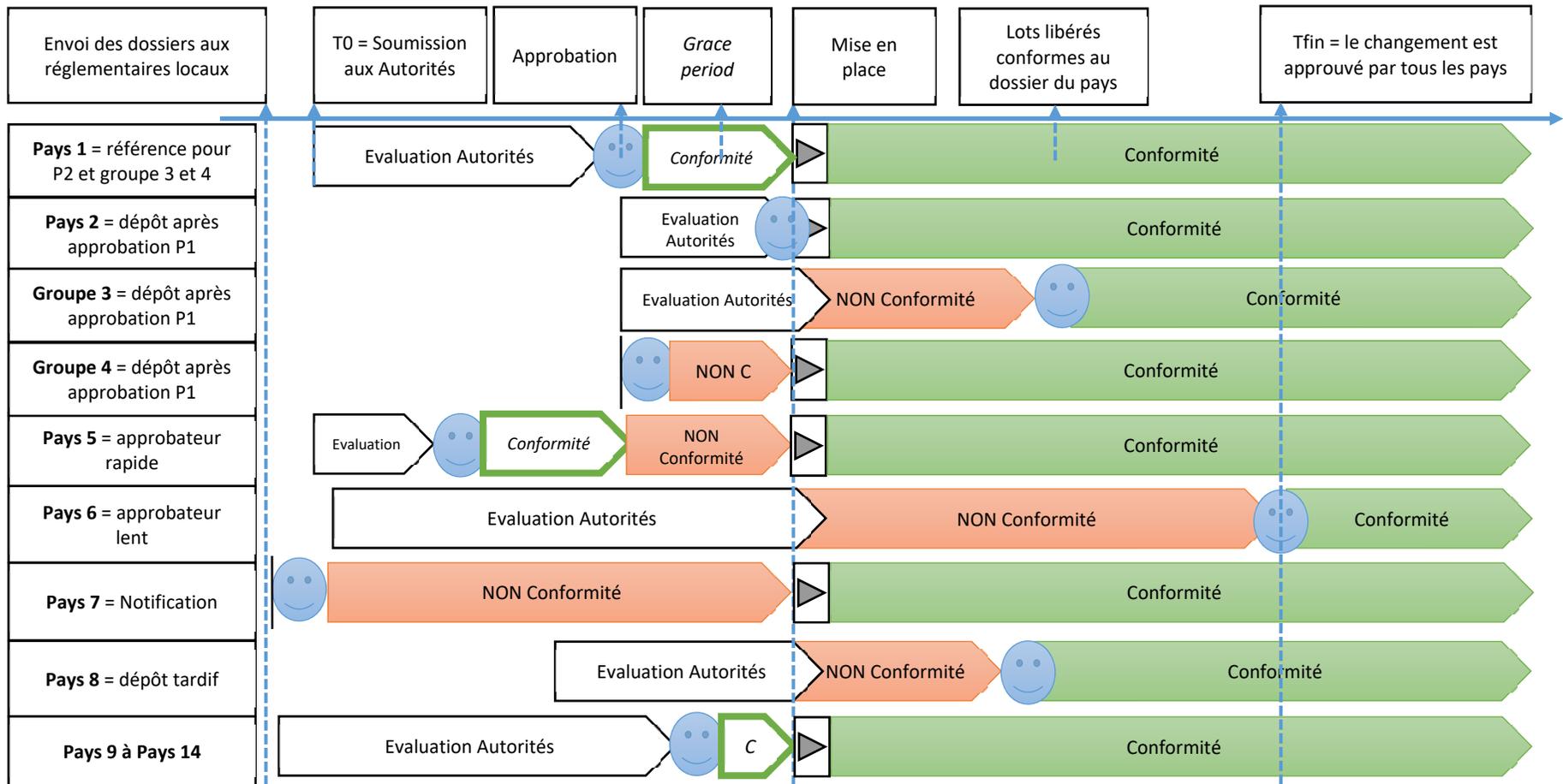


Figure 9 Implémentation d'un changement à date fixe après approbation de certains pays seulement

Dans cette situation, comme dans la précédente, la mise en œuvre du changement à date fixe et pour tous les pays à la fois simplifie grandement la gestion du changement en comparaison avec la multiplication des codes articles proposée précédemment. Le risque d'erreurs s'en trouve lui aussi considérablement diminué. De plus, cette situation évite d'attendre l'approbation des pays ayant des délais d'évaluation très longs pouvant aller jusqu'à plusieurs années. Cependant, cette gestion expose quand même le site à des non-conformités (illustrées en rouge dans le schéma), d'une part, pour les pays qui ont approuvé bien avant la décision d'implémentation, et d'autre part, pour les pays qui n'ont pas encore approuvés au moment de l'implémentation.

C'est pourquoi, pour réduire au maximum la période de transition (entre les premières et les dernières approbations), et ainsi tendre vers une conformité réglementaire totale, il faut associer à ce mode d'implémentation, une méthodologie d'optimisation de la mise en place des changements développée dans le chapitre suivant. Cette optimisation passe par une gestion du changement identique à celle d'un projet mais également par l'élaboration de stratégies réglementaires spécifiques (changements alternatifs, procédure de *worksharing*, *Post-Approval Change Management Plans and Protocols*), d'un planning de soumission des variations (échelonnage volontaire des dépôts) et d'un plan d'implémentation.

III. Optimisation de la mise en place des changements : méthodologie

III.1 Processus et acteurs concernés

A partir de la proposition d'un changement et jusqu'à sa mise en œuvre, une succession d'étapes va se dérouler selon un processus qui peut prendre plusieurs années. Ce processus fait intervenir différents acteurs présents souvent aux quatre coins du monde et faisant partie de différentes organisations. La complexité de la mise en œuvre d'un changement est en partie liée à cette multiplicité d'étapes, d'acteurs et d'échanges. Des schémas synthétisant tout cela permettront de mieux appréhender cette complexité.

III.1.1 Processus d'un changement

Le schéma ci-après illustre les différentes étapes du processus de mise en place d'un changement avec impact réglementaire ainsi que les différents acteurs concernés.

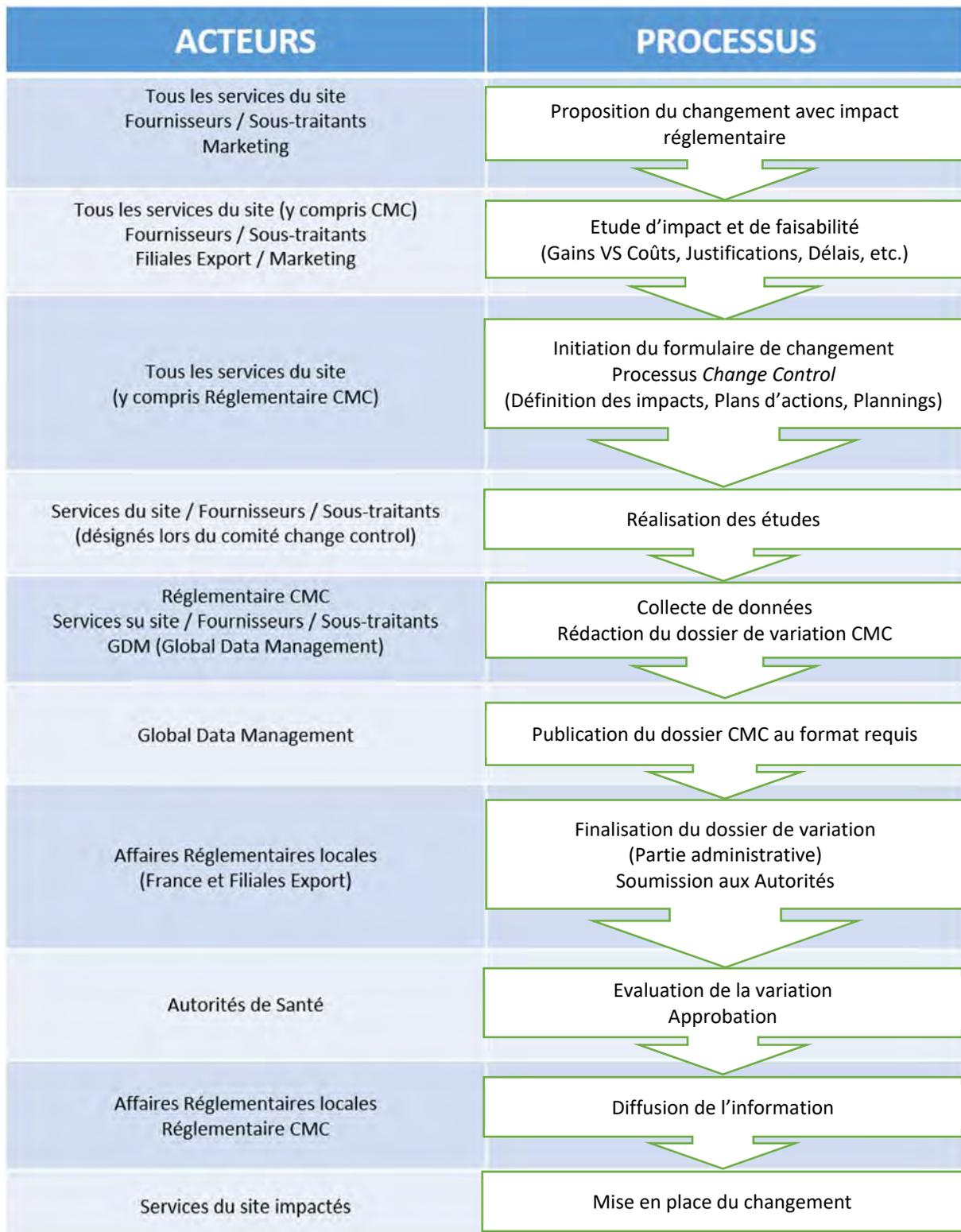


Figure 10 - Processus d'un changement: de la proposition à la mise en place

III.1.2 Interactions entre les différents acteurs

La demande de changement peut avoir des origines diverses : services présents sur le site de production (Contrôle Qualité, Production, Excellence Opérationnelle, etc.), fournisseurs, sous-traitants, marketing, ou bien les autorités de santé elles-mêmes (par l'intermédiaire des contacts réglementaires France/Export). L'organisation d'une industrie pharmaceutique d'envergure mondiale est complexe et les interactions entre les différents acteurs d'un changement depuis l'initiation de la demande jusqu'à sa mise en place sont très nombreuses. Une synthèse de ces échanges est présentée dans le schéma ci-après. Il s'agit là d'un exemple de fonctionnement afin de mieux comprendre une des sources de la complexité de la mise en place d'un changement. Des fonctionnements légèrement différents peuvent exister selon l'envergure du laboratoire, les activités sous-traitées, etc. Ces différences peuvent notamment se retrouver dans l'organisation des affaires réglementaires (AR). La fonction CMC peut être externalisée ou présente uniquement au siège (et non sur le site de production). Les affaires réglementaires peuvent également être centralisées, dans ce cas, elles deviennent l'interface entre les filiales et le site de production. Dans l'exemple présenté, ce sont les affaires réglementaires site (fonction CMC) qui sont l'interface entre les services du site et les affaires réglementaires des sièges et des filiales export.

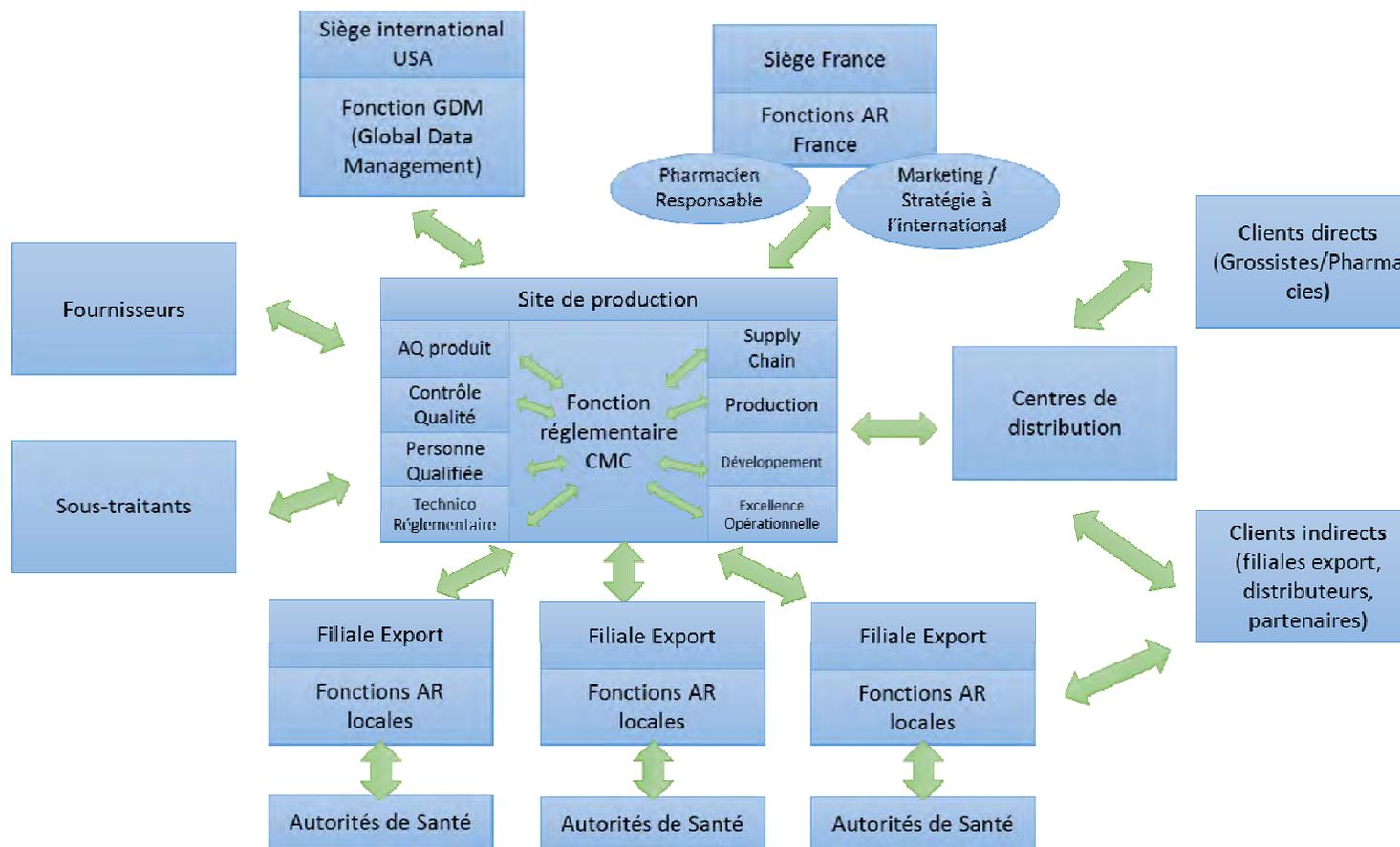


Figure 11 - Interactions entre les différents acteurs d'un changement

Abréviations du schéma : AQ = Assurance Qualité AR = Affaires Réglementaires CMC = *Chemistry Manufacturing and Controls*

III.1.3 Rôle des différents acteurs

Les principaux rôles des acteurs les plus fréquemment impliqués dans la gestion et la mise en place d'un changement sont résumés dans le tableau ci-après. Ces rôles correspondent à l'exemple d'organisation présenté dans le schéma précédent. Ils peuvent par conséquent être légèrement différents d'un laboratoire à l'autre selon leur organisation.

Acteurs	Fonction	Rôles
Site de production	Réglementaire CMC Technico- Réglementaire	Initie et/ou participe au groupe projet du changement Evalue l'impact des changements sur la documentation réglementaire Elabore la stratégie réglementaire Demande la documentation, et/ou les analyses et/ou les études nécessaires à la rédaction de la variation Rédige et prépare la partie CMC des dossiers de variations Sert d'interface entre le site et le réglementaire international (stratégie) et local (filiales) Communique sur site les retours des approbations Garantit la conformité réglementaire
	Qualité (AQ produit, AQ audits, Personne Qualifiée)	Initie et/ou participe au groupe projet du changement Donne son accord sur la gestion des changements (plan d'implémentation) Libère les lots conformément au dossier en vigueur dans chaque pays Gère les audits et inspections
	Contrôle Qualité Production Développement (galénique et analytique) Excellence Opérationnelle	Initie et/ou participe au groupe projet du changement Réalise les analyses et/ou études nécessaires à la rédaction des variations
	<i>Supply Chain</i>	Gère les codes articles Gère les stocks multiples Planifie les ordres de production en fonction des pays Commande/Réceptionne les nouveaux articles

Acteurs	Fonction	Rôles
Fournisseur Sous-traitant (fabrication, analyses, études)	Réglementaire Qualité	Fournit la documentation et les éléments demandés pour la variation Réalise les analyses et/ou études demandées pour la variation
Stratégie et Marketing international (Siège France ou Monde)	Réglementaire Marketing	Elabore la stratégie réglementaire globale
Siège international	Global Data Management (GDM)	Publie le dossier de variation CMC au format requis par les autorités
Filiale France/Export	Réglementaire local	Participe à la définition des requis spécifiques à la réglementation de son pays Finalise la préparation des dossiers de variations (partie administrative) Soumet auprès des autorités Sert d'interface entre les autorités et le Réglementaire CMC (questions, approbations, rejets) Sert d'interface entre les partenaires ou distributeurs et le Réglementaire CMC
Partenaire Distributeur	Réglementaire	Sert d'interface entre les autorités et la filiale export Soumet les dossiers aux autorités
Autorités de santé	Réglementaire	Evalue les dossiers et demande des compléments d'information Approuve ou refuse les changements proposés

Tableau 7 Rôles des acteurs impliqués dans le processus d'un changement avec impact réglementaire

III.2 Gestion de projet

Compte tenu du grand nombre d'acteurs potentiellement impactés par un changement (services de production, de contrôle qualité, d'assurance qualité, affaires réglementaires, filiales, marketing, distribution, achats, *supply chain*, partenaires, etc.), une gestion de projet rigoureuse est un des outils permettant de réduire les délais de mise en œuvre des changements avec impact réglementaire sur les sites industriels.

Cette gestion de projet, largement pratiquée par les industriels de tous secteurs pour mener à bien les projets importants, est à mettre en place pour tout type de changement dès leur origine. La première étape, cruciale, est l'identification du chef de projet qui veillera au bon déroulement de chaque étape du projet et fera le lien entre les différents acteurs impliqués.

Les services réglementaires (site, siège, filiales, partenaires) doivent être impliqués le plus tôt possible après la proposition du changement afin de pouvoir définir la meilleure stratégie réglementaire à adopter. Ainsi l'ensemble des acteurs réglementaires concernés peut réaliser une analyse précise et spécifique pour chaque pays dans lequel le médicament est enregistré en fonction du dossier d'AMM en vigueur et de la réglementation locale. Dans l'organisation prise en exemple précédemment, c'est le réglementaire site (CMC) qui définit la stratégie réglementaire en se basant sur la connaissance des réglementations. En cas de besoin, il coordonne les échanges avec les autres acteurs réglementaires afin d'affiner ou de confirmer les stratégies. En plus des éléments de stratégie habituels (classification de la variation), il est important de :

- Préciser les modalités d'évaluation et d'implémentation selon le type de variation dans chaque pays (notification, approbation tacite, refus tacite, approbation expresse, etc.) ;
- Chercher des modes d'enregistrement plus souples comme les changements alternatifs plutôt que les remplacements notamment pour les méthodes d'analyse;
- Anticiper les contraintes et les délais de dépôt dans les pays :
 - Nécessité d'une approbation préalable du pays de référence, ou d'une inspection préalable des autorités ;

- Existence d'un renouvellement ou d'une évaluation en cours qui rendrait tout dépôt impossible avant la fin de la procédure ;
- Existence d'une autre priorité de dépôt ou d'une stratégie de regroupement de plusieurs variations ;
- Anticiper les délais réels d'évaluation des variations ;
- Anticiper les questions éventuelles des autorités de chaque pays par rapport à l'expérience des acteurs réglementaires ;

L'ensemble des acteurs doit ensuite collaborer afin de répondre aux points ci-dessous :

- Délais de fabrication des lots pilotes et/ou industriels et/ou de validation : il est important de définir dès le départ le nombre et le type de lots qui seront fabriqués pour évaluer le changement mais il est également important d'identifier ceux qui serviront à soutenir la variation. En effet, bien que la réglementation permette la soumission de résultats sur des lots pilotes (c'est à dire d'au moins 10 % de la taille industrielle), le site peut choisir de fabriquer (ou être dans l'obligation pour des raisons de contraintes industrielles) des lots de taille semi-industrielle voire industrielle. Dans ce dernier cas, les lots industriels pourront être des lots de validation qui seront commercialisables suite aux approbations réglementaires (et à une validation complète conforme selon les Bonnes Pratiques de Fabrication -BPF). Sachant que le délai entre la fabrication de ces lots et la première approbation peut être relativement long, il est primordial d'avoir mis en place un plan d'implémentation dès le départ du projet afin de ne pas perdre ces lots. En effet, ils pourraient être proches de la date de péremption voire périmés au moment de l'implémentation.
- Date cible et date butoir pour la mise en place du changement : existe-t-il une date butoir à partir de laquelle l'implémentation sera inévitable (arrêt d'approvisionnement d'une qualité d'une matière, changement de site d'un équipement à une date fixe, etc.).
- Délai d'écoulement des stocks notamment pour les pays pour lesquels l'implémentation devra se faire immédiatement après l'approbation, comme la Suisse.

- Possibilité d'un retour en arrière : sera-t-il possible en cas de refus d'une autorité de santé de ne pas mettre en place le changement (voire de stopper la mise en place dans le cas d'une notification *a posteriori*) spécifiquement et peut-être définitivement pour ce pays ?
- Délais de mise à disposition de l'ensemble des données et de la documentation devant être fournies -ou simplement disponibles - lors de la soumission du dossier de variation.
- Impacts du changement sur l'ensemble des services du site industriel, des filiales et des distributeurs.
- Impacts du changement sur la notice, l'étiquetage voire le conditionnement secondaire (exemple : dimension de la boîte). Cette évaluation est faite par les contacts réglementaires locaux (filiales/export) en collaboration avec la *Supply Chain* et /ou le réglementaire CMC.

Le formulaire de demande du changement (via le logiciel de *change control*) doit reprendre toutes ces informations, justifier le changement et proposer un planning prévisionnel des différentes étapes. Ces informations sont ensuite partagées lors du comité de *change control* par les principaux services impactés afin de décider d'un plan d'implémentation (mise en place séquentielle ou à date unique). Dans le cas d'une implémentation à date unique avant le retour de l'ensemble des pays, il faut discuter des critères à prendre en compte pour le choix de cette date (retour d'un pays en particulier, échéance proche pour un lot de validation, contrainte industrielle ou fournisseur, etc.) voire décider de la date, le cas échéant (exemple : date connue au moment du comité car arrêt d'approvisionnement d'une matière en provenance d'un fournisseur ou d'un site qui stoppe son activité ou qui n'est plus conforme d'un point de vue qualité).

Le rôle du chef de projet dans la coordination des différents acteurs et dans la communication des informations est primordial. Pour les changements de petite envergure, ne nécessitant pas la création d'un groupe projet spécifique, c'est alors l'initiateur du formulaire de *change control* (le service étant à l'origine de la proposition ou du besoin de changement) qui endosse le rôle de chef de projet. Cette activité qui représente une importante charge de travail vient alors s'ajouter aux activités quotidiennes de la personne.

Le réglementaire CMC est en charge du suivi du plan d'implémentation et de remplir l'analyse de risques développée dans le chapitre IV - *Optimisation de la mise en place des changements : outil décisionnel d'analyse de risques*, le cas échéant.

III.3 Stratégie réglementaire relative aux variations

III.3.1 Type de changements : changements alternatifs

Dans certains cas, il est possible de soumettre les changements en tant que changements alternatifs. C'est valable principalement pour les changements de méthode d'analyse (sans impact sur la spécification) puisque depuis le 14 février 2018, les procédés de fabrication alternatifs ne sont plus autorisés selon les lignes directrices EMA/CHMP/QWP/245074/2015 *Manufacture of the finished dosage form* (14).

Cette pratique permet d'être conforme au dossier indépendamment de l'implémentation puisque une fois les *grace periods* écoulées pour les pays ayant approuvé, si le site n'implémente pas la nouvelle méthode, les lots libérés avec l'ancienne méthode restent conformes au dossier. En effet, les deux méthodes sont enregistrées et peuvent être utilisées.

Pour les méthodes d'analyses utilisées uniquement pour la libération des lots, cela n'apporte pas vraiment davantage par rapport à l'implémentation séquentielle qui n'est ni difficile ni risquée dans ces cas-là comme expliqué dans la section II.1.1.1 - *Changements qui impactent les analyses libératoires faites par le laboratoire de contrôle qualité*.

Pour les méthodes d'analyse utilisées en stabilité et en pendant les contrôles en cours de fabrication (IPC), si l'on décidait d'implémenter avant le retour de tous les pays, il faudrait alors dédoubler les analyses afin d'être conforme vis-à-vis des pays n'ayant pas encore approuvé. Par conséquent, cela entraînerait les mêmes contraires et risques que ceux détaillés dans la section II.1.2.1 - *Changements de spécifications ou de méthode d'analyse en stabilité sur le produit fini*.

En conclusion, bien que cette pratique permette de s'affranchir du risque de non-conformité dans l'attente des approbations de tous les pays, elle retarde la mise en place d'une nouvelle méthode et freine l'amélioration continue. D'un autre côté, dès lors que l'on décide d'implémenter, on se retrouve dans des situations identiques à celles où l'enregistrement du changement a été fait de manière classique (remplacement de l'ancienne méthode par la nouvelle).

III.3.2 Types de soumission : procédures d'enregistrement

Des stratégies de soumission peuvent être utilisées afin de réduire le décalage des approbations en fonction des différents pays.

III.3.2.1 Worksharing

La procédure de *Worksharing* est décrite dans l'article 20 du Règlement CE 1234/2008 (12) sur les variations et dans le chapitre 7 du guide des bonnes pratiques de *worksharing* (15), mis à jour par le CMDh (*The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human*) en avril 2016. Elle n'est applicable qu'aux pays de l'Union Européenne et permet de soumettre en seule fois une même variation de type IB ou II (ou un même groupe de variations) qui affecte plusieurs médicaments (AMM) appartenant au même titulaire. C'est le cas, par exemple, d'un changement de monographie de contrôle d'un excipient entrant dans la composition de plusieurs produits finis. L'évaluation est effectuée par un état membre de référence pour le compte de tous les autres. Depuis le 4 Août 2013, cette procédure est applicable aux AMM obtenues en procédure nationale.

Cette procédure présente les avantages d'optimiser les délais d'évaluation, d'harmoniser le contenu des dossiers et enfin de faciliter l'implémentation à date unique au sein de l'Union Européenne.

III.3.2.2 Pré-évaluation des changements par les autorités compétentes

Il existe des procédures spécifiques permettant d'obtenir une première évaluation des changements à venir et un accord sur le plan de développement.

Au niveau de l'Union Européenne, cette approche est décrite dans les *Questions and Answers on post approval change management protocols* (16) publiée par l'EMA et applicable depuis le 1^{er} octobre 2012. Pour les Etats-Unis, cette approche est décrite dans le projet de *guideline* du 25 février 2003 « *Comparability Protocols for Human Drugs and Biologics: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information Draft Guidance for Industry* ».

Après une longue attente au niveau international, le *draft* de l'ICH Q12 (9) destiné à améliorer la gestion des changements post-autorisation et la transparence entre l'industrie et les

autorités de santé, a été mis en consultation publique à la fin de l'année 2017 pour une durée d'un an. Il devrait donc entrer en application à la fin de l'année 2018 ou en 2019. Cette nouvelle ligne directrice ICH a été rédigée afin de promouvoir l'innovation et l'amélioration continue et de renforcer l'Assurance Qualité et un approvisionnement continu des médicaments (incluant les ajustements des plannings de distribution). Il permettra aux évaluateurs et inspecteurs de mieux comprendre les Systèmes Qualité Pharmaceutiques des laboratoires (PQSs) pour la gestion des changements CMC post-approbation (durant la phase industrielle du cycle de vie d'un produit). Cette nouvelle ligne directrice vient compléter les lignes existantes ICH Q8 (5), ICH Q9 (6), ICH Q10 (7) et ICH Q11 (8) afin d'apporter de vraies solutions aux aspects liés à la flexibilité opérationnelle nécessaire dans la gestion des demandes de modifications après l'approbation de l'AMM.

L'ICH Q12 permettra d'harmoniser et de consolider les pratiques mise en œuvre par l'EMA (*post approval change management protocols*) et la FDA (*Comparability Protocols*) qui avaient déjà pour objectif d'instaurer une identification pro-active des changements et de fixer les conditions de soumission aux autorités de santé (Approbation & Inspection). En fait, les deux démarches sont globalement similaires. Un protocole appelé PACMP (*Post Approval Change Management Plans and Protocols*) est soumis aux autorités réglementaires pour évaluation et approbation avant la mise en œuvre du changement. Cette démarche permet de rétrograder le niveau de la variation en soumettant aux autorités les résultats obtenus sous forme de variations *Do & Tell* au lieu de *Tell & Do*.

L'objectif du guide ICH Q12 est de montrer comment la connaissance du produit et la compréhension du procédé doivent servir le processus de changement. Cette connaissance doit permettre d'identifier de manière proactive les changements à venir et leur stratégie de soumission.

III.3.3 Planning de soumission/approbation

Afin de réduire au maximum la période de transition entre les premières et les dernières approbations, et de pouvoir envisager une date d'implémentation unique, il est nécessaire d'établir un planning de soumission des variations et d'assurer un suivi auprès des contacts réglementaires locaux (en charge des interactions avec les autorités de santé).

III.3.3.1 Elaboration du planning

Afin d'obtenir des approbations ciblées sur une période réduite, le planning est élaboré :

- En adaptant les dates de dépôt dans chaque pays aux délais d'évaluation prévisionnels correspondants ;
- En prenant en compte les contraintes de dépôt des filiales ;
- En prenant en compte les contraintes de dépôt et d'évaluation des autorités de santé.

Cette stratégie entraîne souvent un décalage dans les dates de soumission, ce qui complexifie le suivi par le service réglementaire CMC. De plus, cette stratégie a ses limites car les délais d'évaluation réels des autorités de santé sont bien souvent différents des délais théoriques (voir section 1.3.4 - *Délais d'évaluation des variations par les autorités de santé*) et des délais estimés (voir section IV.2.2 - *Délais réels d'évaluation des dossiers de variation*).

III.3.3.2 Suivi et relances

Un suivi des soumissions doit être effectué avec des relances régulières des filiales pour s'assurer qu'elles ont bien soumis les dossiers aux autorités selon le planning prévisionnel. Pour appuyer ces relances, la personne qualifiée peut préciser aux filiales la date prévue d'implémentation ainsi que l'état d'avancement du changement en termes de soumission et/ou approbation.

En parallèle, les filiales doivent développer une collaboration étroite avec leurs autorités afin d'assurer des évaluations dans les meilleurs délais. Cela permet aussi d'avoir une

communication fluide et efficace afin d'obtenir des informations sur l'état d'avancement de certains dossiers critiques pour le site ou dont l'évaluation a pris beaucoup de retard.

Au fur et à mesure des soumissions, les informations doivent être remontées au chef de projet afin de confirmer ou d'affiner les dates prévisionnelles d'approbation.

Pour certains pays dans lesquels il est difficile d'avoir des approbations formelles, l'envoi du dossier peut s'accompagner d'une lettre signée du titulaire d'AMM précisant la date d'implémentation planifiée qui sera appliquée en l'absence de retour de la part des autorités de santé.

Enfin, il convient de s'assurer que les dates d'approbation sont communiquées dans les meilleurs délais par les filiales aux réglementaires site (CMC) puis au chef de projet.

III.4 Plan d'implémentation

Le plan d'implémentation définit la stratégie d'implémentation (séquentielle ou à date unique) qui a été retenue lors du comité de *change control* et permet de visualiser le planning associé. Ce dernier doit notamment contenir :

- La date à laquelle le site sera prêt pour implémenter. Pour cela, il faut tenir compte des délais de réalisation des actions préalables au changement pour l'ensemble des services impactés (exemples : validation du procédé de fabrication, qualification des équipements, préparation des éléments du packaging, etc.).
- La date à laquelle le changement devra être impérativement implémenté, le cas échéant (exemples : rupture d'approvisionnement d'une matière, échéance d'un projet, délocalisation d'une étape de fabrication, etc.).
- les délais prévisionnels puis réels de soumission et d'approbation contenus dans le planning de soumission/dépôt présenté dans la section III.3.3 - *Planning de soumission/approbation*.

Ce plan d'implémentation est à réaliser suite au comité de *change control* et est à joindre au formulaire de demande du changement. Il est ensuite actualisé régulièrement par le service réglementaire CMC et se substituera aisément au planning soumission/dépôt.

Comme cela a été présenté dans la section III.2 - *Gestion de projet*, l'élaboration de ce plan aura nécessité une collaboration étroite entre les différents acteurs du changement dont les rôles et interactions sont détaillés respectivement dans les chapitres III.1.3 - *Rôle des différents acteurs* et III.1.2 - *Interactions entre les différents acteurs*.

En conclusion, malgré l'application de toute la méthodologie décrite dans ce chapitre, dans le cas d'une mise en place à date unique, il ne sera pas toujours possible d'arriver à des situations de totale *compliance*. Alors, lorsqu'il faudra décider si une implémentation anticipée doit être envisagée (exemples : changement critique ou *grace period* écoulées pour les pays ayant approuvé), la personne qualifiée pourra s'appuyer sur une analyse de risques. Cette dernière est développée dans le chapitre suivant.

IV. Optimisation de la mise en place des changements : outil décisionnel d'analyse de risques

Une analyse de risques couplée à une analyse de la conformité réglementaire permet à la personne qualifiée de prendre une décision relative au mode d'implémentation de manière éclairée, raisonnée et adaptée en tenant compte des contraintes et des risques spécifiques à chaque changement. Cette analyse de risques permet de justifier le type de mise en place qui a été choisi (séquentielle ou à date unique) mais également de conserver la traçabilité de la prise de décision. De plus, en formalisant cette analyse de risques, cela permettra avec le temps et la répétition de l'exercice d'aller vers une analyse plus exhaustive et voire standardisée en fonction du changement.

L'outil décisionnel d'analyse de risques se décompose en cinq parties :

- Informations générales
- Conformité réglementaire
- Risques réglementaires
- Risques liés aux différents modes d'implémentation
- Prise de décision

Il se présente sous la forme d'un tableau au format Excel qui est rempli par les réglementaires CMC en collaboration avec les services impactés, puis cosigné par le responsable réglementaire et le directeur Qualité. Un exemple de cet outil est présenté ci-après. Pour plus de lisibilité, des extraits sont ensuite grossis et présentés dans leur partie correspondante.

PARA102	API/Strength/film-coated tablet					Change in control monograph for an excipient (coating agent): Deletion of "odourless", Replacement of TCL by GC for propylene glycol identification, Minor change in titanium dioxide identification, Changes in sample and test duration for loss on drying			Variation(s) type EU:	IB	CC(s) (Year):	201917 (2012)			
Main reason of the change(s):		HSE risk			Change(s) area:			Raw materials		Change(s) Type:		Replacement of method			
Alternative Method(s):		Quality / Safety Impact:			Country by country implementation doable:			No		Visible change(s):		No			
Business volume (2014):		4,90%			COUNTRIES (Predictable HA Target/Don)		HA Questions Frequency (1-3)		HA Questions Predictability (1-3)		HA Questions related to the change(s)		MA Holder (Purchaser)		
Business volume (2014):		4,90%			COUNTRIES (Predictable HA Target/Don)		HA Questions Frequency (1-3)		HA Questions Predictability (1-3)		HA Questions related to the change(s)		MA Holder (Purchaser)		
ALGERIA	Minor	7-Jan-14	19-Oct-15			Can be implemented	Compliant		ALGERIA	3	2			4,90%	
BELGIUM	IB	7-Jan-14	25-Feb-14	10-Apr-14		Approved	Non compliant	7-Oct-14	BELGIUM					1,81%	
FRANCE	IB	7-Jan-14	24-Jan-14	17-Aug-15		Approved	Non compliant	13-Feb-15	FRANCE	1	1	Yes		75,53%	
FSA	Annual Update	7-Jan-14				Can be implemented	Compliant		FSA	1	1			0,67%	
ITALY	IB	7-Jan-14				Under filing			ITALY	2	1			15,68%	
LUXEMBOURG	IB	7-Jan-14	24-Feb-16	24-Feb-16		Approved	Non compliant	22-Aug-16	LUXEMBOURG					Idem BL	
POLAND	IB	7-Jan-14	1-Apr-14	31-Jul-14		Approved	Non compliant	27-Jan-15	POLAND					0,00%	
SWITZERLAND	Minor	7-Jan-14	14-Feb-14	21-Feb-14		Approved	Non compliant	21-Feb-15	SWITZERLAND					1,41%	
8										Total of HA approval (in Business volume)		84,32%			
Benefits of Proposed situation:					Improvement of methods -> improvement of quality testing										
*Issues of Current situation:					EHS issues: Odour + 2 CMR; QC: LOD test is not doable as currently described										
Conclusion					The implementation of these changes would increase Quality and decrease EHS risks										
Risk Assessment															
		Don't switch to the proposed change(s)			Do current & proposed			Switch to the proposed change(s)							
Compliance		In countries number			3			8			7				
Non compliance		In business volume			21,25%			100%			84,32%				
		78,75%			0%			15,68%							
Risks		HSE Risk			HSE Risk										
		HA questions			Mix-up mistakes										
		FR inspection			Opposing results										
Risk of HA questions or rejection		Variation content (3 à 15)			4			Low							
		Change classification & type (3 à 54)			8			Low							
		Countries with high risk (3/3)			Algeria										
Back to the previous situation doable		Yes													
All batches can be released					YES										
Decision:										Switch to the proposed change(s)					
Timing:										ASAP (As soon as possible)					
Rational:										Improvement of Quality / Non compliance rate about 78 % (including France)					
Action plan:															
Comments:															
At Agen, on March, 18 2016															
QA Regulatory Responsible							Quality Director								
Name							Name								
Signature							Signature								

Figure 12 - Exemple d'analyse de risques

IV.1 Informations générales

Afin de faciliter l'évaluation de l'ensemble des risques par la personne qualifiée, cette partie apporte une synthèse des éléments principaux caractérisant le changement :

- Le nom de la substance active, le dosage, et la forme pharmaceutique du médicament (comprimé, suppositoire, sirop, etc.) ;
- Une description succincte du changement ;
- Le type de variation selon la réglementation européenne ;
- La référence du *change control* (CC) permettant d'avoir accès à l'ensemble des détails et des évaluations relatif au changement ainsi que la date d'initiation de ce dernier ;
- La raison principale du changement (exemples : requis réglementaire, diminution des risques de sécurité au laboratoire de contrôle, amélioration de la robustesse du procédé du fabrication) intitulée « *Main reason of the change* » ;
- Le domaine d'application du changement (exemples : études de stabilité, production, analyses des matières premières) intitulé « *Change area* » ;
- Le type changement « *Change type* » permettant de préciser s'il s'agit d'un ajout, d'un remplacement ou d'une suppression dans le cas des méthodes d'analyse ;
- L'existence ou non d'une méthode alternative dans le cas des modifications relatives aux méthodes d'analyse ;
- La criticité du changement selon les aspects Qualité et Sécurité (amélioration significative ou équivalence sur ces aspects) intitulée « *Quality/safety Impact* » ;
- La faisabilité d'une implémentation séquentielle ou non « *Country by country implementation doable* » ;

- La visibilité du changement « *visible change* » vis-à-vis de l'exportation (douanes et autorités) pour les changements impactant le RCP, la notice ou l'étiquetage ou les bulletins d'analyses du produit fini joints généralement aux expéditions ;

Un extrait de la partie contenant ces informations (bandeau supérieur de la feuille Excel) est présenté ci-après.

PARA102		API/Strength/film-coated tablet		Change in control monograph for an excipient (coating agent): Deletion of "odourless", Replacement of TCL by GC for propylene glycol identification, Minor change in titanium dioxide identification, Changes in sample and test duration for loss on drying				Variation(s) type EU:		IB		CC(s) (Year) :		201917 (2012)													
Alternative Method(s):		No		Main reason of the change(s):		HSE risk		Change(s) area:		Raw materials		Change(s) Type:		Replacement of method													
Quality /Safety Impact:		Increase Q/S		Country by country implementation doable:		No		Visible change(s):		No		Business volume (2014):		4,90%													
COUNTRIES		Variation Type		Sending Date to Local CRM		Filing Date to local RA		Local RA Approval Date		Approval Date		State of variation(s)		Compliance		period		COUNTRIES		MA Holder		Business volume (2014)					
ALGERIA		Minor		7-Jan-14		19-Oct-15		30-Apr-15		30-Apr-15		Can be implemented		Compliant		7-Oct-14		ALGERIA		IB		2		4,90%			
BELGIUM		IB		7-Jan-14		25-Feb-14		17-Apr-15		17-Apr-15		Approved		Non compliant		18-Feb-15		BELGIUM		IB		1		1,81%			
RSA		Annual Update		7-Jan-14								Can be implemented		Compliant				RSA		1		1		Two		75,51%	
ITALY		IB		7-Jan-14								Can be implemented		Compliant				ITALY		2		1		15,68%			
LUXEMBOURG		IB		7-Jan-14		24-Feb-16		24-Feb-16		24-Feb-16		Approved		Non compliant		22-Aug-16		LUXEMBOURG		IB		1		idem BL			
POLAND		IB		7-Jan-14		1-Apr-14		31-Mar-14		31-Mar-14		Approved		Non compliant		27-Jan-15		POLAND		IB		1		0,00%			
SWITZERLAND		Minor		7-Jan-14		14-Feb-14		22-Feb-14		22-Feb-14		Approved		Non compliant		21-Feb-15		SWITZERLAND		IB		1		1,41%			
E																											
Benefits of Proposed situation:		Improvement of methods → Improvement of quality testing																						Total of MA approve: (in Business volume):		84,52%	
Reasons of Current situation:																											

PARA102		API/Strenght/film-coated tablet		Change in control monograph for an excipient (coating agent): Deletion of "odourless", Replacement of TCL by GC for propylene glycol identification, Minor change in titanium dioxide identification, Changes in sample and test duration for loss on drying							
Alternative Method(s):		No		Main reason of the change(s):		HSE risk		Change(s) area:		Raw materials	
Quality /Safety Impact:		Increase Q/S		Country by country implementation doable:		No		Visible change(s):		No	

Variation(s) type EU:		IB		CC(s) (Year) :		201917 (2012)	
Change(s) Type:		Replacement of method		Business volume (2014):		4,90%	
Visible change(s):		No					

Figure 13 - Extrait du bandeau supérieur de la feuille Excel

Cette partie générale apporte également des informations relatives au titulaire d'AMM et au volume de ventes.

Le titulaire de l'AMM « *MA Holder* » peut être soit le laboratoire fabricant soit un laboratoire différent présent sur le territoire du pays ou de la région importateur/importatrice. Cette information est importante en terme de responsabilités pharmaceutique et réglementaire décrites dans les contrats. Lorsqu'il s'agit du laboratoire fabricant, la case est laissée vide, cela permet de mettre en exergue les titulaires distincts du fabricant.

Les volumes de vente « *Business volume* » informent d'une part, sur le pourcentage des ventes que représente le produit relativement à l'ensemble des produits vendus par le fabricant, et

d'autre part, sur le volume de vente pour chaque pays (ou zone) relativement à l'ensemble des pays pour ce produit uniquement. Ces volumes représentent les ventes de l'année précédente en volume de boîtes de médicaments et sont fournies par le service *Supply Chain*. Ces données doivent être actualisées tous les ans à date fixe. Ces informations permettent de remettre la problématique d'implémentation dans un contexte économique afin de mesurer l'enjeu lié à la décision. Lorsque le produit n'a pas été commercialisé dans une zone l'année passée, cela permet de se poser la question des prévisions de ventes sur l'année en cours et d'implémenter le changement sans risque dans le cas où aucune expédition n'est prévue avant la date d'approbation estimée de la variation.

Enfin, au-dessous des volumes de vente par pays, une ligne donne le pourcentage total des volumes de vente des pays ayant approuvé (ou ayant donné leur accord pour implémenter).

Un extrait de la partie contenant ces informations est présenté ci-après.

PARA302		APU(Strength/Min-coded tablet)		Change in control monograph for an excipient (Coating agent): Deletion of "toxicity", Approval of TGI by QC for proprietary digital identification. Minor change in test sum double identification. Changes in sample and test duration for tests on drying				Variation(s) type BII:		II		CC(4)(Year):		201917 (2014)	
Alternative Method(s):		Main reason of the change(s):		NOE, etc.		Change(s) area:		Raw materials		Change(s) type:		Replacement of method		Business volume (2014):	
No		Quality / Safety impact:		Increase QIS		Country by country implementation status:		No		Viable change(s):		No		4,90%	
COUNTRIES	Variation Type	Sending Date to Local CRM	Filing Date to local HA	Local HA Approval Date	Expected Local Approval Date	Status of variation(s)	Compliance	End of compliance period	COUNTRIES	HA Questions Frequency (1-3)	HA Questions Predictability (1-3)	HA Questions related to the change(s)	MA Holder (Purchaser)	Business volume (2014)	
ALGERIA	Minor	7-Jan-14	19-Oct-15			Can be implemented	Compliant		ALGERIA	1	2			4,90%	
BELGIUM	II	7-Jan-14	25-Feb-14	10-Apr-14		Approved	Non compliant	7-Oct-14	BELGIUM	1	1			1,81%	
ISRAEL	II	7-Jan-14	24-Jan-14	17-Aug-15		Approved	Non compliant	11-Feb-16	ISRAEL	1	1			75,53%	
ITALY	Annual Update	7-Jan-14				Can be implemented	Compliant		ITALY	1	1			0,67%	
ITALY	II	7-Jan-14				Under filing			ITALY	2	1			15,68%	
LUXEMBOURG	II	7-Jan-14	24-Feb-16	24-Feb-16		Approved	Non compliant	25-Aug-19	LUXEMBOURG					Idem BL	
POLAND	II	7-Jan-14	14-Apr-14	11-Jul-14		Approved	Non compliant	27-Jan-16	POLAND					0,00%	
SWITZERLAND	Minor	7-Jan-14	14-Feb-14	22-Feb-14		Approved	Non compliant	27-Feb-16	SWITZERLAND					1,41%	
II													Total of MA approval (incl. Business volume):		64,72%

Business volume (2014):	4,90%
MA Holder (Purchaser)	Business volume (2014)
	4,90%
	1,81%
	75,53%
	0,67%
	15,68%
	Idem BL
	0,00%
	1,41%

Figure 14 - Extrait de la partie générale relative aux volumes de ventes et aux titulaires d'AMM

Enfin, dans le but de faciliter l'analyse de risques des différents modes d'implémentation décrite dans la section IV.4 - *Analyse de risques relative à la gestion de l'implémentation*, des informations relatives à la situation actuelle et la situation proposée sont résumées.

D'une part, les problématiques de la situation actuelle « *Issues of current situation* » exposent la raison principale ou critique ayant déclenché la demande d'analyse de risques (exemples : *grace periods* dépassées pour plusieurs pays, risque de sécurité, méthode d'analyse actuelle trop variable ou ne permettant pas de d'être conforme aux spécifications des pays ayant approuvés) ;

D'autre part, les gains principaux apportés par le changement « *Benefits of proposed situation* » permettent de sélectionner parmi l'ensemble des justifications, celles qui sont en faveur d'une implémentation anticipée (exemples : nouvelle méthode d'analyse validée et plus robuste que l'actuelle ou bien décrite dans la pharmacopée européenne ou encore correspondant à l'état de l'art c'est à dire tenant compte des progrès scientifiques et technologiques donc dans les trois cas, apportant un gain de qualité) ;

Enfin, une ligne pour d'éventuels commentaires « *comments* » permet de préciser une particularité liée à l'implémentation, le cas échéant.

Un extrait de ces trois lignes est présenté ci-après (partie entourée).

PARA102		API/Strength/film-coated tablet			Change in control monograph for an excipient (coating agent): Deletion of "odourless", Replacement of TCL by GC for propylene glycol identification, Minor change in titanium dioxide identification, Changes in sample and test duration for loss on drying			
		Main reason of the change(s):		HSE risk		Change(s) area: Raw materials		
Alternative Method(s): No		Quality /Safety Impact:		Increase Q/S		Country by country implementation doable: No		
COUNTRIES	Variation Type	Sending Date to Local CRM	Filing Date to local HA	Local HA Approval Date	Expected Local Approval Date	Status of variation(s)	Compliance	End of compliance period
ALGERIA	Minor	7-Jan-14	19-Oct-15			Can be implemented	Compliant	
BELGIUM	IB	7-Jan-14	25-Feb-14	10-Apr-14		Approved	Non compliant	7-Oct-14
FRANCE	IB	7-Jan-14	24-Jan-14	17-Aug-15		Approved	Non compliant	13-Feb-15
FSA	Annual Update	7-Jan-14				Can be implemented	Compliant	
ITALY	IB	7-Jan-14				Under filing		
LUXEMBOURG	IB	7-Jan-14	24-Feb-16	24-Feb-16		Approved	Non compliant	22-Aug-15
POLAND	IB	7-Jan-14	1-Apr-14	31-Jul-14		Approved	Non compliant	27-Jan-15
SWITZERLAND	Minor	7-Jan-14	14-Feb-14	21-Feb-14		Approved	Non compliant	21-Feb-15
Benefits of Proposed situation:		Improvement of methods -> improvement of quality testing						
*Issues of Current situation:		EHS Issues: Odour + 2 CMR; QC: LOD test is not doable as currently described						
Conclusion		The implementation of these changes would increase Quality and decrease EHS risks						
Risk Assessment								

Figure 15 - Extrait de la partie générale relative aux avantages de la situation proposée et aux inconvénients de la situation actuelle

IV.2 Partie conformité réglementaire

IV.2.1 Description du contenu de la partie

Cette partie correspond au planning de soumission/approbation décrit précédemment (dans la section III.3.3 - *Planning de soumission/approbation*). Elle résume le statut du dossier de variation dans chacun des pays où le médicament est enregistré. En d'autres termes, elle informe sur l'étape du processus dans laquelle se trouve le dossier au moment de l'analyse décisionnelle. Les différents statuts « *Status of variations* » disponibles dans la liste déroulante de l'outil sont décrits ci-après :

- « *to be filed* » : le dossier a été envoyé aux réglementaires locaux (filiales France et export) mais n'est pas encore soumis aux autorités de santé ;
- « *under filing* » : le dossier est en cours de soumission pour le réglementaire local ; la soumission est attendue dans les jours ou semaines à venir ;
- « *waiting for approval of ...* » : la soumission du dossier ne pourra se faire qu'après l'obtention d'une approbation. Ces cas sont détaillés dans le paragraphe ci-après ;
- « *to be filed within next renewal* » : le dossier ne sera soumis que lors du prochain renouvellement d'AMM ;
- « *filed* » : le dossier a été soumis aux autorités de santé ;
- « *approved* » : le dossier est approuvé par les autorités ;
- « *rejected* » : la variation a été refusée par les autorités.

Des couleurs sont automatiquement attribuées à chacun de ces statuts : rouge pour les dossiers à soumettre ou rejetés, bleu pour les dossiers soumis, vert pour les dossiers approuvés.

Les dossiers peuvent être en attente de soumission pour plusieurs raisons. Ces raisons sont développées ci-après.

- Un autre dossier de variation ou un renouvellement de l'AMM est en cours d'évaluation par les autorités de santé et il faut attendre l'approbation de cette demande avant de pouvoir soumettre un nouveau dossier. Dans ce cas, le statut est « *waiting for approval of another variation* » ou « *waiting for approval of renewal* ».
- La filiale attend le prochain renouvellement pour soumettre la variation : Dans ce cas, le statut est « *to be filed within next renewal* ».
- Les autorités de santé du pays requièrent l'approbation d'un pays de référence avant d'évaluer ou d'approuver la demande. Il s'agit des pays dits « suiveurs ». Dans ces cas, le statut est « *waiting for country approval* », cette modalité de soumission est détaillée dans la section 1.3.3.2 - *Modalités de soumission et de mise en œuvre des changements sur les sites industriels selon la réglementation en vigueur*.

Cette partie synthétise également pour chaque pays le type de variation selon les différentes réglementations ainsi que les dates associées aux différentes étapes du processus réglementaire, à savoir :

- Les dates d'envoi du dossier aux réglementaires locaux (filiales France et export) « *Sending date to local CRM* » ;
- Les dates de soumission du dossier aux autorités de santé « *Filing date to local HA* » ;
- Les dates d'approbation de la variation par les autorités « *Local HA approval date* » ;
- Les dates estimées de retour des autorités n'ayant pas encore terminé l'évaluation du dossier « *Expected local approval date* ». Ces dates sont calculées automatiquement par l'outil sur la base des délais réels d'évaluation pour chaque pays et pour chaque type de variation. Ces délais sont présentés dans la section IV.2.2 ci-après. Des couleurs sont automatiquement attribuées pour illustrer les dates estimées : rouge si la date est dépassée au moment de la réalisation de l'analyse de risques, vert dans le cas contraire.

Enfin, il est présenté dans cette première partie, l'état de conformité réglementaire des lots libérés par rapport au dossier d'AMM en vigueur dans le pays. Lorsque le changement n'a pas

encore été mis en place, ce qui est normalement le cas au moment de la réalisation de l'analyse de risques, pour les pays qui n'ont pas encore approuvé le changement, les lots libérés sont conformes au dossier en vigueur. La case de conformité est alors laissée vide. En revanche, pour les pays ayant approuvé le changement, l'outil calcule la date de fin de conformité à partir des *grace period* décrites dans la section 1.3.5 - *Délais d'implémentation après l'approbation des changements*. Cette date s'incrémente sur la ligne du pays dans la colonne « *End of compliance period* ». L'état de conformité est calculé de cette date et s'incrémente dans la colonne « *Compliance* » de la façon suivante :

- « *compliant* » soit conforme s'il existe une *grace period* et qu'elle n'est pas totalement écoulée à la date de l'analyse de risques ;
- « *non-compliant* » soit non-conforme dans les cas contraires (*grace period* écoulée ou n'existant pas).

Des couleurs sont utilisées pour illustrer ces deux situations : vert pour la conformité et rouge pour la non-conformité.

Un extrait de cette partie relative à la conformité réglementaire est présenté ci-après.

COUNTRIES View details for instructions	Variation Type	Sending Date to Local CRM	Filing Date to local HA	Local HA Approval Date	Expected Local Approval Date	Status of variation(s)	Compliance	End of compliance period
ALGERIA	Minor	7-Jan-14	19-Oct-15			Can be implemented	Compliant	
BELGIUM	IB	7-Jan-14	25-Feb-14	10-Apr-14		Approved	Non compliant	7-Oct-14
BELGIUM	IB	7-Jan-14	24-Jan-14	17-Aug-15		Approved	Non compliant	13-Feb-15
FSA	Annual Update	7-Jan-14				Can be implemented	Compliant	
ITALY	IB	7-Jan-14				Under filing		
LUXEMBOURG	IB	7-Jan-14	24-Feb-16	24-Feb-16		Approved	Non compliant	22-Aug-16
POLAND	IB	7-Jan-14	1-Apr-14	31-Jul-14		Approved	Non compliant	27-Jan-15
SWITZERLAND	Minor	7-Jan-14	14-Feb-14	21-Feb-14		Approved	Non compliant	21-Feb-15
8								

Figure 16 - Extrait de la partie relative à la conformité réglementaire

IV.2.2 Délais réels d'évaluation des dossiers de variation

Les délais théoriques d'évaluation sont définis par la réglementation des variations en vigueur dans chaque pays. Mais comme cela a été développé dans la section 1.3.4 - *Délais d'évaluation des variations par les autorités de santé*, il arrive que les délais indiqués ne commencent qu'après la période de recevabilité du dossier qui, elle, peut ne pas être décrite. Dans ce cas, les délais théoriques entre les dates de soumission et d'approbation ne sont pas connus. Par conséquent, les délais réels d'évaluation peuvent être très différents des délais théoriques. D'autre part, il n'est pas rare que les pays ne respectent pas les délais indiqués.

C'est pourquoi, il paraît indispensable d'estimer les dates prévisionnelles de retour des autorités pour les dossiers en attente d'approbation en fonction des délais réels. Pour cela, une étude statistique a été réalisée en faisant une extraction dans Excel des données enregistrées dans la base de données réglementaires d'un laboratoire commercialisant des médicaments à travers le monde ayant obtenu leurs AMM en procédure nationale. Les délais ont été calculés entre la date de dépôt et la date d'approbation des variations selon leur classification (rapportée à la classification européenne) et par pays. Elle porte sur une période de deux ans afin d'être statistiquement représentative. Mais comme les délais d'évaluation évoluent régulièrement en fonction des changements de réglementation ou d'organisation des autorités, cette étude doit être actualisée tous les ans à date fixe afin de toujours porter sur les deux années antérieures à l'analyse de risques. Les résultats de l'étude des délais réels d'évaluation par pays et par type de variation sont synthétisés dans le tableau ci-après et schématisés ensuite dans un histogramme.

Pays ou groupe de pays	Particularité	Zone géographique	Délai d'évaluation selon le type de variation (en jours)		
			Variation mineure (UE type IA)	Variation modérée (UE type IB)	Variation majeure (UE type II)
Pays 1	Référence pour Pays 2, Groupe 3 et 4	UE	56	122	221
Pays 2	Suiveur Pays 1	Hors UE	156	133	175
Groupe Pays 3	Suiveur Pays 1	Hors UE	391	423	412
Groupe Pays 4	Suiveur Pays 1	Hors UE	NA (Rapport Annuel)	NA (Rapport Annuel)	NA (Rapport Annuel)
Pays 5	Approbateur rapide	UE	31	72	33
Pays 6	Approbateur lent	Hors UE	270	611	788
Pays 7		Hors UE	20	250	361
Pays 8	Dépôt tardif par la filiale	UE	35	36	35
Pays 9		UE	59	78	172
Pays 10		UE	50	83	124
Pays 11		UE	57	70	98
Pays 12		Hors UE	34	86	81
Pays 13		UE	63	128	231
Pays 14		Hors UE	171	184	191

Tableau 8 Délais réels d'évaluation des variations par les autorités de santé

En général, les délais croissent avec l'impact du changement. Les variations mineures sont, en général, évaluées plus rapidement que les variations majeures. Cette tendance est donc alignée avec les règles générales des réglementations (délais théoriques).

Cependant, il apparaît de nettes disparités au sein des délais d'évaluation du même type de variation. Pour les variations mineures de type IA, les délais réels d'évaluation s'étalent de 20 à 391 jours (13 mois). Pour les IB, ils s'étalent de 36 à 611 jours (20 mois) et enfin pour les variations de type II, l'écart est encore plus conséquent puisque les délais vont de 33 à 788 jours (26 mois soit plus de 2 ans). Cette tendance est, elle aussi, alignée avec les délais réglementaires présentés dans la section 1.3.4 - *Délais d'évaluation des variations par les autorités de santé*.

Par ailleurs, dans l'Union Européenne, les délais réglementaires sont quasiment les mêmes, à l'exception des délais de recevabilité. Les délais d'évaluation réels devraient en conséquence

être moins dispersés. C'est effectivement la tendance qui se dégage puisque pour les variations de type IA, les délais varient très peu, entre 31 et 63 jours ; pour les IB, ils varient un peu plus mais restent regroupés entre 36 et 128 jours ; enfin, pour les type II, hormis deux pays approbateurs rapides, les délais sont entre 98 et 231 jours.

L'histogramme ci-dessous permet d'avoir une représentation visuelle de ces tendances.

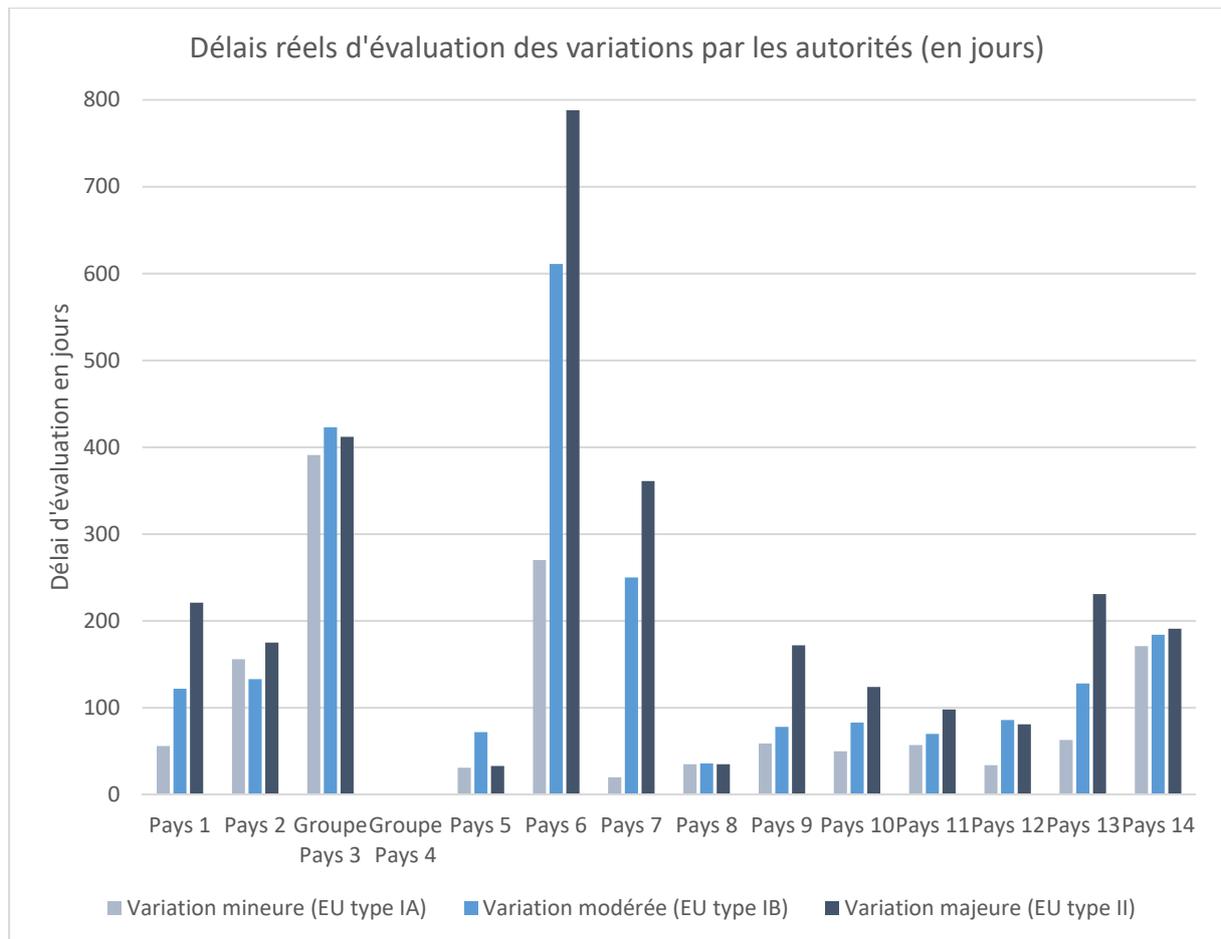


Figure 17 Délais réels d'évaluation des variations par les autorités de santé

IV.3 Analyses des risques réglementaires

La deuxième partie de l'outil décisionnel pour l'implémentation des changements présente les risques de recevoir des questions ou un refus des autorités de santé n'ayant pas encore évalué le dossier de variation. Ces risques sont imputables soit au contenu du dossier de variation, soit au type de changement demandé, soit aux autorités de santé elles-mêmes (fréquence et type de questions posées). Ces trois analyses de risques permettent chacune d'obtenir des scores de probabilité de réception de questions (ou de refus) de la part des autorités. Elles sont présentées dans les 3 sous-chapitres suivants.

IV.3.1 Score lié au contenu du dossier de variation

Ce score permet d'évaluer selon des critères regroupés dans un « arbre à scores » les risques de questions potentielles de la part des autorités en relation avec le contenu du dossier de variation. Ces questions peuvent porter soit sur les parties amendées du dossier d'AMM soit sur la partie directement liée au changement dans laquelle sont décrits :

- La situation actuelle et proposée ;
- La classification du changement ;
- Les justifications du changement ;
- La documentation support requise et/ou jugée nécessaire pour apporter la preuve du maintien de la qualité du produit (ou amélioration, le cas échéant).

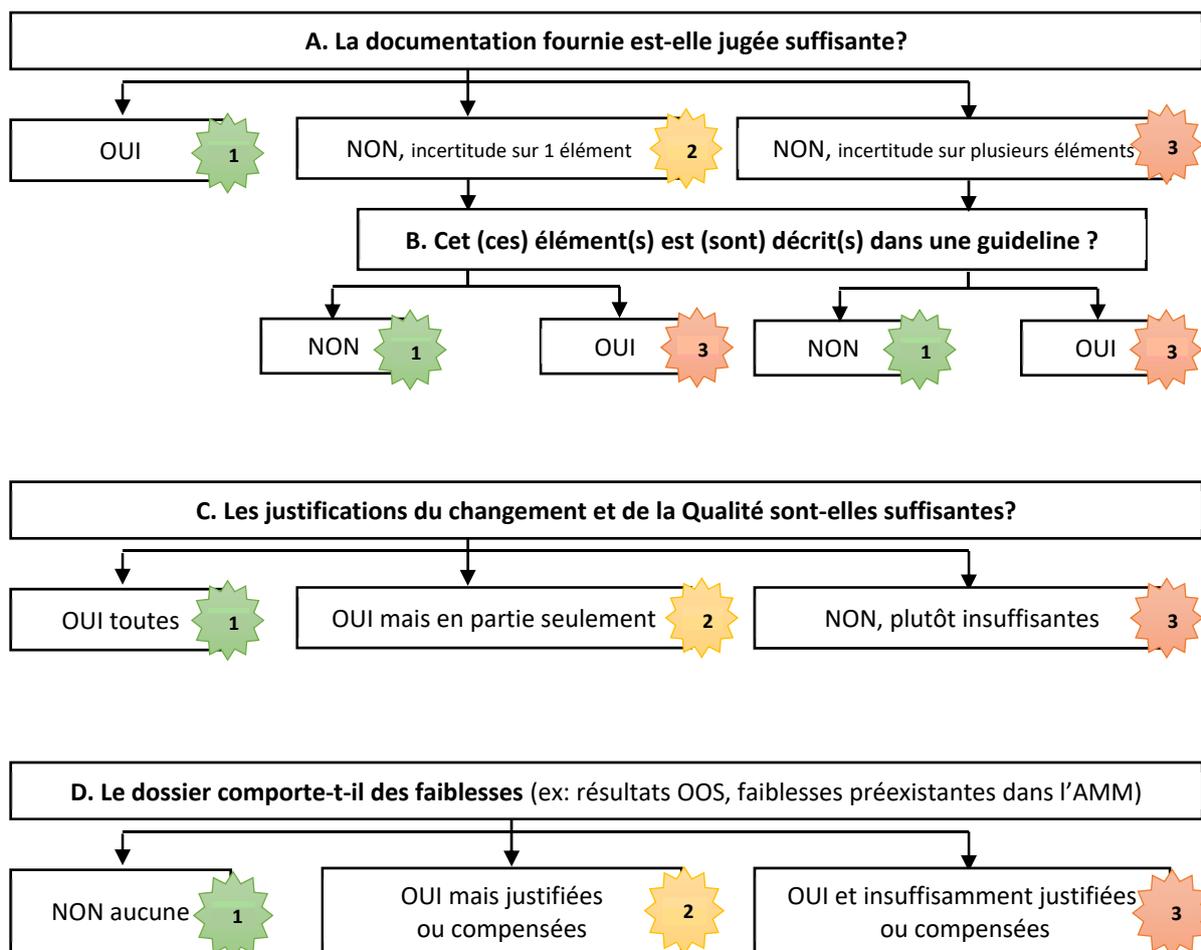
La documentation à fournir n'est pas toujours clairement et précisément établie par la réglementation. Pour l'Union Européenne, seules les variations mineures ont une liste de conditions à remplir et de documentation à fournir. Pour les variations majeures ou jugées mineures, mais non décrites dans la classification, c'est au réglementaire CMC de définir les requis. Pour les études à réaliser, les *guidelines* Qualité et les Questions/Réponses de l'EMA détaillent également un certain nombre d'éléments à prendre en compte (paramètres et conditions de certaines études analytiques, conditions de stockage pour les études de stabilité, etc.). Cependant, tout n'est pas toujours décrit en détail et il peut alors subsister un doute sur la recevabilité d'un élément dans une étude.

D'autre part, il peut arriver que les justifications du changement ou du maintien de la Qualité du produit fini soit jugées insuffisantes. En effet, les études présentées peuvent contenir des résultats qui ne permettent pas de conclure de manière non équivoque ou de la manière requise par les *guidelines*. Par exemple, lorsqu'on remplace une ancienne méthode d'analyse qui n'était pas robuste (trop variable, ou présentant un dysfonctionnement) par une méthode plus robuste, précise, reproductible, il faudrait selon la réglementation pouvoir démontrer leur équivalence (soit en comparant leur validation, soit en comparant leurs résultats). Il sera difficile de conclure sur l'équivalence lorsque l'ancienne méthode n'avait jamais pu être validée ou que les résultats obtenus avec les deux méthodes sont significativement différents pour des raisons évidentes liées à l'amélioration. Mais cela est parfois remis en cause par les autorités de santé qui estiment que les justifications sont insuffisantes et ce, malgré le gain évident du changement pour la Qualité du produit.

Enfin, il arrive en raison de l'évolution des réglementations et de l'augmentation croissante des exigences réglementaires, que le dossier d'AMM initial, d'autant plus lorsqu'il est ancien, présente des faiblesses. En effet, lorsque l'on amende une partie de l'AMM conformément au changement proposé, on ne modifie parfois qu'une phrase au sein d'une section entière qui a pu être rédigée et enregistrée de nombreuses années auparavant. Par exemple, depuis l'entrée en vigueur du guideline EMA « *manufacturing* » (14), lorsqu'un changement nécessite d'amender la section 3.2.p.3 relative à la fabrication du produit fini, les autorités peuvent poser des questions sur l'ensemble de la section afin de se conformer à la *guideline* (exemples : ajouter des détails relatifs au procédé : paramètres, taille des équipements, etc.). Ces questions qui ne présentent aucun lien avec le changement, sont à prendre en compte dans l'évaluation des risques car elles pourront bloquer ou ralentir un dossier au même titre que les questions directement liées au changement. Il peut également arriver que la partie de l'AMM présente des faiblesses indépendamment d'une exigence réglementaire (exemple : un résultat OOS avait été présenté au sein d'une étude sans justification ou investigation suffisante).

Pour l'ensemble des scores, plus le score est grand, plus le risque de questions est élevé.

Ces différentes considérations sont évaluées et synthétisées afin d'obtenir un score global des risques liés au contenu du dossier de variation grâce à l'arbre présenté ci-après.



Calcul du score: (AxB)+C+D = résultat compris entre 3 et 15	
Signification du score = Risque d'avoir des questions des autorités (ou un refus)	
De 3 à 7	Risque faible
De 8 à 11	Risque modéré
De 12 à 15	Risque fort

Figure 18 Score lié au contenu du dossier de variation

IV.3.2 Score lié au changement

Ce score permet d'évaluer, selon des critères regroupés dans un « arbre à scores », les risques de questions potentielles de la part des autorités en relation avec le changement comme le type de variation, la catégorie du changement, son impact sur la Qualité et/ou la Sécurité, et enfin la classification choisie.

La classification des variations décrite dans la section *1.3.3.1 - Classification des variations selon les réglementations en vigueur* reflète l'impact du changement sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Ainsi les changements classés comme mineurs ont moins de risques de susciter une question de la part des autorités puisque leur impact a été pré-évalué comme mineur. Par conséquent, l'évaluation s'en trouve réduite et objectivée lorsque des listes de conditions à remplir et de documentation à fournir sont décrites dans la réglementation comme en UE. Ainsi, si le dossier soumis est conforme et complet, le risque de questions devient très faible. C'est d'autant plus vrai pour les variations de type IA en UE qui ne sont soumises, en théorie, qu'à une évaluation administrative contrairement aux autres qui subissent une évaluation scientifique.

Bien que le principe général de la classification des variations reste le même hors de l'UE, il arrive qu'un changement soit classé différemment entre les différents pays dans lequel il sera soumis. Ainsi, afin de pondérer le score obtenu sur la base de classification européenne, un second score prend en compte la classification du changement hors de l'UE.

La classification de l'UE regroupe les changements en catégories. Il existe, par exemple, les catégories suivantes : changements administratifs (ex : changement de raison sociale du titulaire d'AMM), changements relatifs à la substance active, à un excipient, au produit fini ou aux articles de conditionnement. Il est alors possible d'imaginer que selon la catégorie du changement, l'évaluation suscite plus au moins de questions de la part des autorités. Pour répondre à cette question, une analyse statistique a été réalisée sur les questions des autorités reçues durant deux années en fonction de la catégorie du changement. Elle a été effectuée à l'aide de l'espace de partage entre les réglementaires locaux et CMC (*Sharepoint* réglementaire) afin de comptabiliser les questions. La classification selon l'appartenance aux différentes catégories a dû être effectuée question par question par les réglementaires CMC.

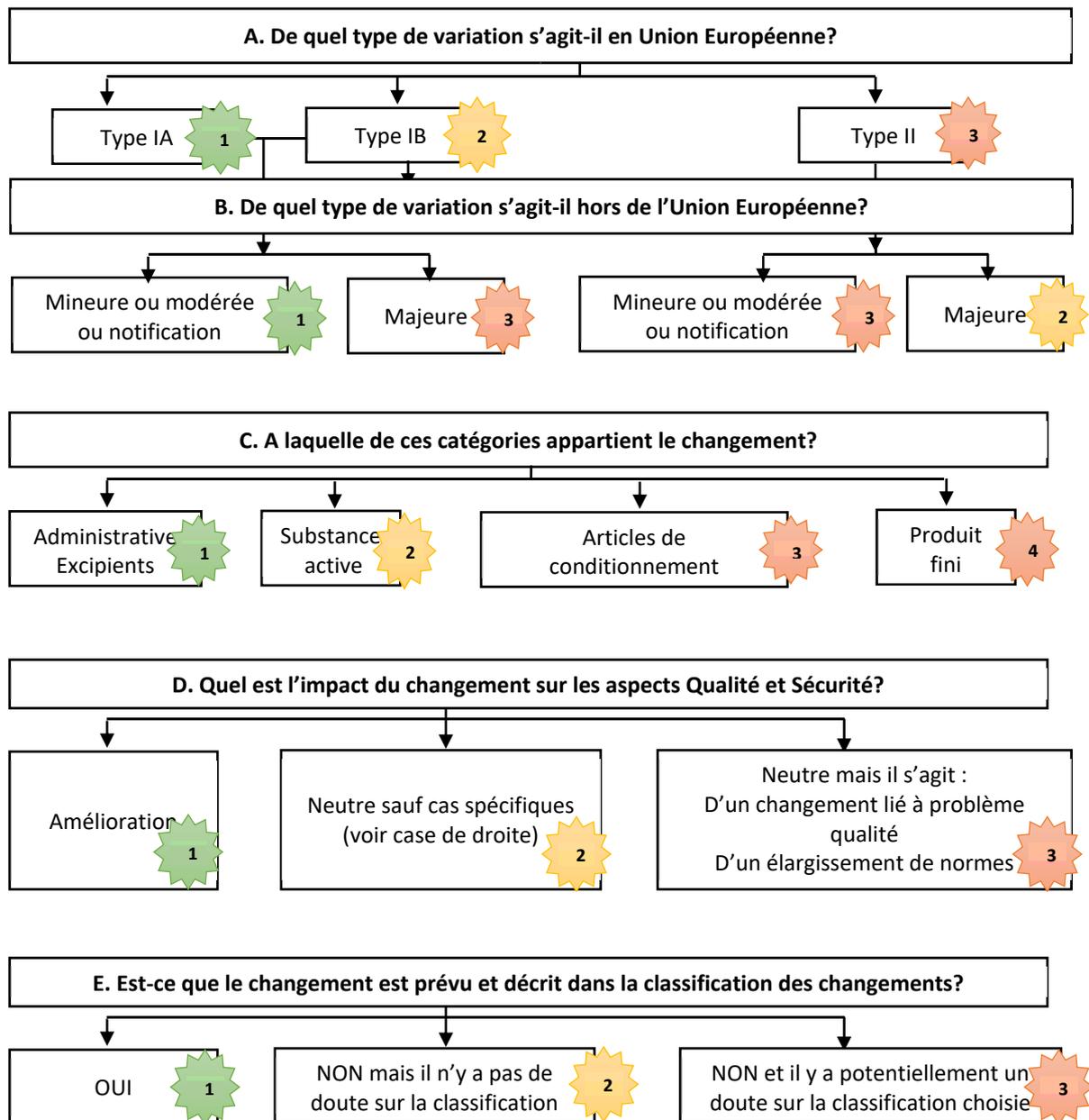
Les résultats ont montré qu'il existait effectivement une gradation de la fréquence de questions selon la catégorie du changement. Ceci a permis de donner un score à chaque catégorie.

Il est ensuite légitime de penser que le dossier de variation soulèvera d'autant moins de questions qu'il présente un changement améliorant nettement la qualité du médicament et/ou la sécurité du patient et/ou la sécurité des personnes travaillant sur le site de production. Cela ne se vérifie pas toujours en pratique. Le score lié à cet aspect est donc un score purement théorique. Le score le plus élevé est donné aux changements faisant suite à un problème qualité, et à ceux visant à élargir les normes de spécifications.

Enfin, le dernier point traite du choix de la classification faite pour le changement dans les cas où le changement n'est pas spécifiquement prévu et décrit dans les classifications. Dans ces cas, les questions des autorités peuvent porter sur la classification en elle-même et entraîner des refus immédiats avec demande de changement du type de variation.

Pour l'ensemble des scores, plus le score est grand, plus le risque de questions est élevé.

Ces différents aspects sont évalués et synthétisés afin d'obtenir un score global des risques liés au changement grâce à l'arbre présenté ci-après.



Calcul du score: [(AxB)+C+D]xE = résultat compris entre 3 et 54	
Signification du score = Risque d'avoir des questions des autorités (ou un refus)	
De 3 à 14	Risque faible
De 15 à 29	Risque modéré
De 30 à 54	Risque fort

Figure 19 Score lié au changement

IV.3.3 Scores liés à la fréquence et au type de questions des autorités de santé

IV.3.3.1 Score lié à la fréquence des questions

Ce score permet de connaître la propension d'une autorité d'un pays donné à poser des questions sur la partie pharmaceutique des dossiers d'AMM (variations et renouvellements) indépendamment du contenu du dossier, ou d'autres considérations évaluées dans les deux chapitres précédents. En effet, l'expérience permet souvent de se rendre compte que certains pays posent des questions plus fréquemment que d'autres, voire systématiquement ou à l'inverse que d'autres sont extrêmement silencieux, et ne posent quasiment jamais de questions.

Le calcul de la fréquence de questions par pays a été réalisé d'une part, à partir de la base de données réglementaires répertoriant toutes les soumissions CMC par date et par pays, et d'autre part, à partir de l'espace de partage (*Sharepoint* Réglementaire) qui permet la gestion de l'ensemble des questions des autorités entre les réglementaires CMC et locaux. La base de données permet de connaître le nombre total de soumissions (variations et renouvellements) faites par pays sur une période déterminée, alors que le *Sharepoint* permet d'extraire le nombre total de questions par pays sur cette même période. La fréquence des questions est alors calculée en rapportant le nombre de questions au nombre de soumissions pour un pays donné et sur la période déterminée.

Pour être représentative, cette période doit être suffisamment large, afin d'avoir un nombre statistiquement représentatif de soumissions et de questions, mais ne doit pas pour autant porter sur une période trop lointaine car les comportements d'évaluation, souvent liés aux évaluateurs et à l'organisation de l'autorité, peuvent changer rapidement. Comme pour les autres études statistiques, la durée retenue est de deux années. Les données devront alors être actualisées tous les ans à date fixe. Ainsi, au moment de la prise de décision, la personne qualifiée disposera toujours d'évaluations de risques reflétant les deux années précédentes.

Le score représentant le risque de questions d'une autorité relativement à leur fréquence est déterminé de la manière suivante :

- Un score de 1 est attribué aux pays dont la fréquence de questions (nombre de questions / nombre de soumissions x 100) est inférieure à 10 % ;
- Un score de 2 est attribué aux pays dont la fréquence de questions est comprise entre 10 % et 30 % ;
- Un score de 3 est attribué aux pays dont la fréquence de questions est strictement supérieure à 30%.

En conclusion, plus le score est élevé plus le risque de questions est élevé.

IV.3.3.2 Score lié à la prévisibilité des questions d'une autorité

Ce score permet de connaître la propension d'une autorité d'un pays donné à poser des questions sur la partie pharmaceutique des dossiers d'AMM (variations et renouvellements) considérées comme imprévisibles. En effet, malgré des scores faibles attribués au contenu du dossier et au changement selon les critères développés dans les deux chapitres précédents, certaines autorités posent des questions inattendues :

- Soit parce qu'elles vont au-delà du périmètre des guidelines et qu'elles représentent des exigences singulières ;
- Soit parce qu'elles sont jugées comme peu pertinentes par les réglementaires CMC (informations demandées déjà présentes dans le dossier, questions laissant penser qu'il y a eu une incompréhension de la part de l'évaluateur, etc.).

Selon la nature des questions, il peut alors être très facile d'y répondre ou au contraire, lorsque les exigences sont atypiques et/ou exagérées, ou bien lorsque l'incompréhension persiste, cela peut amener au rejet des variations.

Une analyse de chacune des questions posées vis-à-vis du contenu du dossier a été réalisée par les réglementaires CMC afin de classer les questions de chaque pays en deux catégories : prévisibles et imprévisibles. La première catégorie regroupe, par opposition à la seconde, les

questions jugées comme pertinentes vis-à-vis des réglementations et du contenu du dossier (variation et/ou parties de l'AMM).

Le rapport du nombre de questions prévisibles sur le nombre total de questions d'une autorité permet de déterminer le score de prévisibilité allant de 1 à 3 selon les critères suivants :

- Lorsque le pourcentage de questions prévisibles est supérieur à 90 %, un score de 1 est attribué ;
- Lorsque le pourcentage de questions prévisibles est compris en 50 % et 90 %, un score de 2 est attribué ;
- Lorsque le pourcentage de questions prévisibles est inférieur à 50 %, un score de 3 est attribué.

En conclusion, plus le score est élevé plus le risque de recevoir une question imprévisible est élevé.

Lorsque les pays obtiennent un score de 3 dans l'une des deux catégories ci-dessus (fréquence ou prévisibilité), d'une part, leur score apparait en rouge et d'autre part, ils sont reportés dans la partie de l'analyse de risque relative à chacune des situations d'implémentation développée dans la section ci-après.

IV.3.3.3 Questions déjà posées sur le dossier de variation

En plus des deux colonnes renseignant les scores présentés dans les deux chapitres précédents, une troisième a été prévue pour renseigner les pays qui ont déjà posé une question suite à leur évaluation. Cela permet d'avoir une vision complète des risques de questions et de voir si, en pratique, les questions ont été posées par une autorité qui avait un score élevé ou bien si au contraire, l'autorité avait un score plutôt faible. Dans ce cas, cela permet d'avoir une alerte supplémentaire sur le risque de questions lié au dossier en lui-même.

IV.3.3.4 Inspections des autorités de santé

Tous les établissements pharmaceutiques fabricants sont inspectés par les inspecteurs de l'autorité de santé de leur pays. En France, leur fréquence est basée sur une analyse de risques quels que soient les médicaments fabriqués. Les inspections portent notamment sur le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), la conformité des dossiers de lots et des pratiques au dossier d'AMM.

Mais les autorités d'autres pays peuvent également réaliser des inspections sur les sites de fabrication afin de garantir la qualité des médicaments importés (vérification de la conformité aux BPF, dossiers de lot, dossiers d'AMM, etc.).

Les pays qui réalisent ces inspections sont connus puisque les inspections sont, en général, planifiées plusieurs mois à l'avance.

Afin d'identifier le risque d'inspection par une autorité, les pays réalisant régulièrement des inspections sont mis en évidence dans la liste des pays. Ils sont soulignés et de couleur orangé.

Des extraits de l'outil décisionnel d'analyse de risques sont présentés ci-après afin de voir sous quelle forme et à quel endroit sont mentionnés les risques réglementaires (différents scores relatifs au risque de questions, questions déjà posées et pays réalisant des inspections)

Risk Assessment				
		Don't switch to the proposed change(s)	Do current & proposed	Switch to the proposed change(s)
Compliance	In countries number	3	8	7
	In business volume	21,25%	100%	84,32%
Non compliance		78,75%	0%	15,68%
Risks		HSE Risk	HSE Risk	
		HA questions	Mix-up mistakes	
		FR inspection	Opposing results	
Risk of HA questions or rejection	Variation content (3 à 15)			4
	Change classification & type (3 à 54)			8
Countries with high risk (3/3)				Algeria
Back to the previous situation doable		Yes		
All batches can be released				YES

Figure 20 Extrait 1 de l'analyse de risques relatifs aux risques réglementaires

PARA322		API/Strength/film-coated tablet		Change in control monograph for an excipient (coating agent): Deletion of "adourfast", Replacement of TOL by GC for propylene glycol identification. Minor change in titanium dioxide identification. Changes in sample and test duration for loss on drying				Variation(s) type B(s)		18	CC(s) (Year)		2019/7 (2012)	
Alternative Method(s)		Main reason of the change(s)		Change(s) area		Raw material(s)		Change(s) type		Replacement of method		Business volume (2014)		
No		Quality / Safety Impact:		Country by country implementation		No		Viable change(s)		No		Business volume (2014)		
COUNTRIES	Variation Type	Sending Date to Local CRM	Filing Date to Local HA	Local HA Approval Date	Expected Local Approval Date	Status of variation(s)	Compliance	End of compliance period	COUNTRIES	HA Questions Frequency (1-3)	HA Questions Predictability (1-3)	HA Questions related to the change(s)	MA Holder (Purchase)	Business volume (2014)
ALGERIA	Minor	7-Jan-14	19-Oct-15			Can be implemented	Compliant		ALGERIA	3	2			4,90%
BELGIUM	IB	7-Jan-14	25-Feb-14	10-Apr-14		Approved	Non compliant	7-Oct-16	BELGIUM					1,81%
BELGIUM	IB	7-Jan-14	24-Jan-14	17-Jul-15		Approved	Non compliant	18-Feb-16		1	1	Yes		75,58%
FSA	Annual Update	7-Jan-14				Can be implemented	Compliant		FSA	1	1			0,47%
ITALY	IB	7-Jan-14				On-going			ITALY	2	1			15,40%
LUXEMBOURG	IB	7-Jan-14	24-Feb-16	24-Feb-16		Approved	Non compliant	22-Aug-16	LUXEMBOURG					idem BL
POLAND	IB	7-Jan-14	1-Apr-14	31-Nov-14		Approved	Non compliant	17-Feb-15	POLAND					0,00%
SWITZERLAND	Minor	7-Jan-14	14-Feb-14	21-Feb-14		Approved	Non compliant	21-Feb-15	SWITZERLAND					1,41%
Benefits of Proposed situation: Improvement of methods -> Improvement of quality testing												Total of HA (2014) (in Business volume)		84,32%

COUNTRIES (Predictable HA Inspection)	HA Questions Frequency (1-3)	HA Questions Predictability (1-3)	HA Questions related to the change(s)
ALGERIA	3	2	
BELGIUM			
BELGIUM	1	1	Yes
FSA	1	1	
ITALY	2	1	
LUXEMBOURG			
POLAND			
SWITZERLAND			

Figure 21 - Extrait 2 de l'analyse de risques relatifs aux risques réglementaires

IV.4 Analyse de risques relative à la gestion de l'implémentation

Comme décrit dans le chapitre II - *Gestion de la mise en place d'un changement*, l'implémentation d'un changement avec impact réglementaire peut se faire selon 3 modes de gestions distincts :

- Implémentation séquentielle : correspondant à des mises en place successives, destination par destination, au fur et à mesure des approbations ;
- Implémentation tardive à date unique, après avoir reçu toutes les approbations ;
- Implémentation anticipée à date unique, après avoir reçu les approbations de certains pays seulement.

Lorsque l'implémentation séquentielle est possible, elle est privilégiée puisqu'elle permet d'atteindre une conformité totale. Mais, comme détaillé dans la section II.1.1 - *Changements pour lesquels la mise en place séquentielle est facilement réalisable*, ce mode de gestion n'est applicable facilement et sans risque qu'aux changements suivants :

- Changements qui impactent les analyses libératoires faites par le laboratoire de contrôle qualité ;
- Changements de la durée de conservation et/ou des conditions de conservation du produit fini.

En conséquence, ces changements n'entrent pas dans le champ d'application de cet outil. Les changements concernés sont ceux pour lesquels l'implémentation séquentielle est difficile, risquée, voire impossible à mettre en œuvre.

L'analyse de risques résume alors les risques liés aux deux modes d'implémentation à date fixe (tardif ou anticipé), dans les colonnes suivantes :

- « 1. *Don't switch to the proposed change* » correspondant à la décision de repousser la mise en place à la date d'approbation du dernier pays (implémentation tardive);
- « 3. *Switch to the proposed change* » correspondant à la décision d'anticiper la mise en place à une date antérieure à la réception de l'ensemble des approbations (implémentation anticipée).

Lorsque cela est possible, l'analyse de risques résume également les risques liés à l'implémentation séquentielle dans la colonne « 2. *Do current & proposed* ». Il s'agit du dédoublement des analyses ou de la démultiplication des codes décrits dans la section II.1.2 - *Changements pour lesquels la mise en place séquentielle est difficilement réalisable*. Ces changements peuvent être les suivants :

- Changements de spécifications ou de méthode d'analyse en stabilité sur le produit fini ;
- Changements de spécifications, de méthode d'analyse ou de qualité d'une matière première ou d'un article de conditionnement ;
- Changement de procédé de fabrication ou de contrôle en cours de fabrication (IPC).

Dans les autres cas, lorsque ce mode de gestion est strictement impossible (exemples : remplacement d'un équipement de production, arrêt de fourniture d'une qualité de matière, etc.), la colonne correspondant à cette analyse de risques est laissée vide.

Dans chacune des colonnes correspondant à un mode d'implémentation, les éléments ci-dessous sont répertoriés :

- La conformité réglementaire en nombre de pays et volume de vente intitulés « *Compliance in countries number* » et « *Compliance in business volume* ». Le mode de gestion de la colonne « 2. *Do current & proposed* » entraînant une conformité totale, le nombre de pays conformes correspond toujours au nombre total de pays et les volumes de vente des pays conformes sont toujours de 100 %. Dans la colonne « 1. *Don't switch to the proposed change* », les pays conformes sont ceux n'ayant pas encore approuvé la variation; et ceux ayant approuvé pour lesquels la *grace period* n'est pas encore écoulée. Dans la colonne « 3. *Switch to the proposed change* », les pays conformes sont tous ceux qui ont approuvé.
- Les coûts supplémentaires liés au mode de gestion de la colonne « 2. *Do current & proposed* ». En effet, le dédoublement des analyses ou de démultiplication des codes ont des conséquences financières. Bien que cela ne serve pas directement à la prise de décision, il est intéressant de pouvoir calculer ces coûts et de les archiver. Les colonnes 1 et 3 ne sont pas renseignées puisque les modes de gestion associés ne génèrent aucun coût supplémentaire.
- La liste des différents risques inhérents à chaque mode de gestion. Ces risques sont ceux qui ont été détaillés dans la section II.1.2 - *Changements pour lesquels la mise en place séquentielle est difficilement réalisable*. Ces risques sont repris et complétés ci-après.

IV.4.1 Risques liés au mode de gestion 1 (implémentation tardive)

Tous les risques sont liés à la non-conformité réglementaire pour tous les pays ayant approuvé et dont la *grace period* est dépassée. Ceci entraîne des risques en cas d'inspection des autorités sur le site de production, en cas de contrôle des expéditions par les douanes, de recontrôles des produits par la filiale, le distributeur, ou les autorités dans le pays importateur. Ceci peut entraîner également des risques en cas de réclamations d'un client ou d'un distributeur sur un produit présentant un défaut. Dans ce cas, il faut démontrer qu'il n'y a pas de problèmes qualité sur le lot incriminé mais si, par exemple, les nouvelles spécifications (ou la nouvelle méthode) ne sont pas encore implémentées, les analyses ne seront pas conformes au dossier du pays. Pour tous les changements liés aux analyses, le fait de ne pas avoir de résultats conformes aux dossiers des pays ayant approuvé, posera des difficultés en cas de soumission à venir dans ces pays et notamment lors des :

- Renouvellements car toutes les données du dossier doivent être actualisées et conformes au dossier en vigueur ;
- Variations nécessitant de présenter des données de stabilité, dans le cas où le changement non-implémenté impacte les analyses de stabilité.

IV.4.2 Risques liés au mode de gestion 2 (analyses en double/multiplication des codes articles)

Du fait que ce mode de gestion permette une conformité pour tous les pays, les risques principaux sont liés aux erreurs et aux surcoûts. L'ensemble des risques est listé ci-dessous :

- Risques d'erreur de report des résultats et de résultats contradictoires ;
- Complexification des dossiers de lots ;
- Augmentation de la charge de travail de tous les services impactés ;
- Surcoûts directs (analyses en double) ou indirects (codes articles) ;
- Perte de réactivité et de productivité (dans le cas de la multiplication des codes uniquement).

IV.4.3 Risques liés au mode de gestion 3 (implémentation anticipée)

Dans ce dernier cas, les risques sont liés à la non-conformité réglementaire pour les pays n'ayant pas encore approuvé. Dans ce cas, l'analyse de risques ayant mené à la décision d'implémenter permet d'avoir une justification en cas d'inspection ou de questions des autorités ou des filiales/distributeurs.

Dans les cas où les changements portent sur des analyses du produit fini, l'implémentation avant l'approbation des pays qui contrôlent systématiquement les bulletins d'analyses ou qui effectuent eux-mêmes des analyses de recontrôle (douanes /autorités/distributeurs) ne sera pas envisageable.

En ce qui concerne les risques de non-conformité pour les soumissions à venir, cela ne pose pas vraiment de problème car des analyses récentes (antérieures à l'implémentation) et conformes au dossier seront disponibles.

En ce qui concerne les réclamations, il serait possible d'effectuer les analyses conformément à l'ancienne méthode ou aux anciennes spécifications (*i.e.* celles encore en vigueur pour les pays n'ayant pas approuvé le changement) spécifiquement pour un lot si nécessaire. Il serait également envisageable d'expliquer au pays que la nouvelle méthode ou les nouvelles spécifications assurent une meilleure qualité du produit fini.

Les risques réglementaires liés au risque de questions des autorités sur le dossier de variation sont reportés dans la colonne correspondant à ce mode de gestion. En effet, il est important de considérer cet aspect lorsqu'on décide d'implémenter car si un pays pose des questions, cela va retarder son approbation, voire entraîner un refus de la variation.

Dans ce cas, la question d'un retour en arrière possible en cas de refus se pose et est présentée au-dessous des risques réglementaires.

Enfin, la dernière question posée est celle du blocage de la libération des lots qui dans l'affirmative pèserait nettement en faveur de l'implémentation anticipée. Cette dernière considération est liée aux événements bloquants comme, par exemple, les arrêts d'approvisionnement de matière, l'arrêt d'un équipement, ou encore des incidents qualité liés à une méthode trop variable ou à une spécification inappropriée.

Un extrait de la partie de l'analyse de risques relative à la gestion de l'implémentation est présenté ci-après.

Risk Assessment					
		Don't switch to the proposed change(s)	Do current & proposed	Switch to the proposed change(s)	
Compliance	In countries number	3	8	7	
		21,25%	100%	84,32%	
Non compliance	In business volume	78,75%	0%	15,68%	
Risks		HSE Risk	HSE Risk		
		HA questions	Mix-up mistakes		
		FR inspection	Opposing results		
Risk of HA questions or rejection	Variation content (3 à 15)			4	Low
	Change classification & type (3 à 54)			8	Low
	Countries with high risk (3/3)			Algeria	
Back to the previous situation doable		Yes			
All batches can be released				YES	

Figure 22 - Extrait de la partie de l'analyse de risques relative à la gestion de l'implémentation

IV.5 Prise de décision

La dernière partie de l'outil décisionnel d'analyse de risques est dédiée à la prise de décision. Elle permet de présenter cette décision, sa date de prise d'effet, le rationnel et le plan d'action. Il est également possible d'ajouter des commentaires, si nécessaire.

Cette décision est datée et signée par le responsable du service réglementaire et par la personne qualifiée puis elle est archivée dans le *change control* concerné par le changement.

Elle peut ensuite servir en cas d'inspection ou de questions des autorités ou pour informer les filiales et distributeurs de la décision d'implémentation.

Un extrait de l'encadré de prise de décision est présenté ci-après.

Decision:	Switch to the proposed change(s)	
Timing:	ASAP (As soon as possible)	
Rational: Action plan: Comments:	Improvement of Quality / Non compliance rate about 78 % (including France)	
At Agen, on March, 18 2016		
QA Regulatory Responsible	Quality Director	
Name	Name	
<u>Signature</u>	<u>Signature</u>	

Figure 23 - Extrait de l'encadré de prise de décision

CONCLUSION

Dans un contexte de mondialisation des échanges, d'innovation et d'améliorations continues, la gestion de la mise en place des changements est un véritable défi pour les industries pharmaceutiques qui commercialisent des médicaments à travers le monde. Elles doivent considérer simultanément des problématiques réglementaires, de Qualité, de Sécurité et des enjeux financiers et commerciaux.

Avant la parution du *draft* de l'ICH Q12 (9), il n'existait pas de lignes directrices harmonisées au niveau international prenant en compte ces difficultés. Les industriels espèrent que l'application de cette guideline leur apportera de la flexibilité opérationnelle dans la gestion des changements post-approbation. Cela devrait permettre d'augmenter les initiatives visant à améliorer la Qualité et la Sécurité mais également l'innovation et la performance.

Malheureusement, même lorsque cette guideline entrera en vigueur, elle ne s'appliquera qu'aux pays de l'ICH (Europe, Etats-Unis, Japon). Il peut se passer encore de nombreuses années avant que tous les pays du monde s'entendent pour harmoniser leurs exigences. Alors dans l'attente de ce moment, pour les sites de production qui commercialisent des médicaments à travers monde, les outils proposés dans cette thèse seront utiles pour accélérer la mise en place des changements tout en garantissant la conformité des pratiques aux dossiers d'AMM en vigueur.

Cette optimisation vise à réduire au maximum la période de transition entre les premières et les dernières approbations. Pour cela, la gestion du changement doit se faire comme celle d'un projet et l'anticipation en est le maître mot. Les stratégies réglementaires (changements alternatifs, procédure de *worksharing*, *Post Approval Change Management Plans and Protocols*), le planning de soumission et le plan d'implémentation sont les outils clés de la méthodologie. Mais l'objectif ne peut être atteint que par le biais d'une étroite collaboration entre tous les acteurs concernés (sur le site de production et à l'extérieur) et un suivi régulier du projet.

Toutefois, le site peut se retrouver face à des situations critiques ou de non-conformités malgré l'application de la méthodologie d'optimisation. Dans ces cas, l'outil d'analyse de risques qui a été développé permettra à la personne qualifiée de prendre une décision éclairée et raisonnée quant à la mise en place du changement. Cette analyse pourra ensuite être archivée et servir de justificatif en cas d'inspection ou d'audit.

BIBLIOGRAPHY

1. **RÈGLEMENT (CE) No 726/2004.** *établissant des 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.* 31 mars 2004.
2. **ICH Guideline, M4 (R4).** *Common Technical document for the registration of pharmaceuticals for human use.* July 2016. CPMP/ICH/2887/99.
3. **Notice to Applicants, Volume 2B.** *Medicinal products for human use - Presentation and format of the dossier CTD.* May 2008.
4. **ICH Guideline, M4Q(R1).** *ICH M4Q (R1) : The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use - Quality.* September 2002.
5. **ICH guideline, Q8 (R2).** *Pharmaceutical development .* 01/05/2006. EMEA/CHMP/167068/2004.
6. **ICH Guideline, Q9.** *Quality risk management.* 01/01/2006. EMA/CHMP/ICH/24235/2006.
7. **ICH Guideline, Q10.** *Pharmaceutical quality system.* 01/06/2008. EMA/CHMP/ICH/214732/2007.
8. **ICH Guideline, Q11.** *Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities).* 01/11/2012. CHMP/ICH/425213/2011.
9. **ICH Draft Guideline, Q12.** *Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management .* 16 November 2017.
10. **Directive 2001/83/CE.** *instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.* 6 novembre 2001.
11. **RÈGLEMENT (UE) N° 712/2012.** *modifiant le règlement (CE) n° 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.* 3 août 2012.

12. **RÈGLEMENT (CE) N° 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.* 24 novembre 2008.
13. **Lignes directrices.** *relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures (...) du règlement (CE) no 1234/2008 (...) et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures.* 2 août 2013. (2013/C 223/01).
14. **Guideline EMA.** *Manufacture of the finished dosage form.* 14 février 2018. EMA/CHMP/QWP/245074/2015.
15. **Best Practice Guides.** *for the Submission and Processing of Variations.* Chapter 7: CMDh Best Practice Guide on Worksharing : s.n., April 2016. CMDh/297/2013/Rev. 27.
16. **Questions and Answers.** *on post approval change management protocols.* 30 March 2012. EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010.

TITLE:

IMPLEMENTATION OF CHANGES WITH REGULATORY IMPACT ON PHARMACEUTICAL MANUFACTURING SITES THAT MARKET MEDICINAL PRODUCTS AROUND THE WORLD

SUMMARY:

Pharmaceutical manufacturing sites declare regularly changes to the Health Authorities. These changes concern most of the time the manufacturing and the control of raw materials and finished product. When medicinal products obtained their Marketing Authorizations (MA) in national procedure, the site has to wait for the return of each of the countries prior to implement the change. The transition period between the first and the last approvals can spread out over several months even years. The site is then in front of compliance issues. To optimize the implementation process of changes with regulatory impact, a methodology and a tool of risk analysis are proposed.

KEY WORDS:

Change, Regulatory, Implementation, Medicine, Manufacturing Site, Health Authorities, Variations, Compliance, Regulation, Optimization, Risk Analysis, Change Control, Approval

RESUME en français

Les sites de production pharmaceutique déclarent régulièrement des changements auprès des autorités de santé. Ces changements concernent le plus souvent la fabrication et le contrôle des matières premières et du produit fini. Lorsque les médicaments ont obtenu leurs Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) en procédure nationale, le site doit attendre le retour de chacun des pays avant de mettre en place le changement. La période de transition entre les premières et les dernières approbations peut s'étaler sur plusieurs mois voire années. Le site se retrouve alors face à des problématiques de conformité réglementaire. Afin d'optimiser le processus de mise en place des changements avec impact réglementaire, une méthodologie et un outil d'analyse de risques sont proposés.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Changement, Règlementaire, Implémentation, Mise en Place, Médicament, Site Pharmaceutique, Autorités de Santé, Variations, Conformité, Réglementation, Optimisation, Analyse de Risques, Change Control, Approbations

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des maraîchers
31062 Toulouse Cedex 9

Directrice de thèse : Mme Hélène POLO