



HAL
open science

Les modifications du dossier d'AMM: les exigences de l'AFSSAPS suite à la nouvelle réglementation européenne

Thérèse Thanh-Lan Paillet

► To cite this version:

Thérèse Thanh-Lan Paillet. Les modifications du dossier d'AMM: les exigences de l'AFSSAPS suite à la nouvelle réglementation européenne. Sciences pharmaceutiques. 2004. dumas-01773883

HAL Id: dumas-01773883

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01773883>

Submitted on 23 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2004

N° 7037

**LES MODIFICATIONS DU DOSSIER D'AMM
LES EXIGENCES DE L'AFSSAPS SUITE A
LA NOUVELLE REGLEMENTATION EUROPEENNE**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

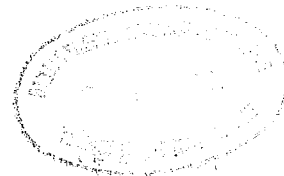
Thérèse Thanh-Lan PAILLET

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT

A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE LE 16 NOVEMBRE 2004

DEVANT LE JURY COMPOSE DE



Président du jury et Directeur de thèse:

Monsieur Denis WOUESSIDJEWE, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Membres :

Madame Martine DELETRAZ, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Madame Sophie LALAUE, Responsable de l'Unité des Modifications, AFSSAPS, Saint-Denis

Madame Annick VILLET, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE
Vice-Doyenne : Mme A. VILLET

PROFESSEURS DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	(Emérite)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
DANEL	Vincent	Toxicologie
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
DEMENGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

Mise à jour du 20/09/04

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
BRUGERE	Jean-François	Parasitologie
BURMEISTER	Wilhelm	Virologie
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire
CHARLON	Claude	Chimie Pharmacie
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DESIRE	Jérôme	Chimie Bioorganique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie Moléculaire Structurale
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie C
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Immunologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaële	Bactériologie et virologie clinique
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie - Pharmacologie
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK	Serge	Botanique - Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RICHARD	Jean-Michel	Chimie Toxico.Ecotox.
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
SEVE	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
TAILLANDIER	Georges	Chimie Organique
VILLEMALIN	Danielle	Mathématiques
VILLET	Annick	Chimie Analytique
PROFESSEUR AGREGE (PRAG)		
ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale

REMERCIEMENTS

A Monsieur WOUESSIDJEWÉ, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Grenoble, qui me fait l'honneur de bien vouloir présider ce jury et qui a accepté de me guider dans la réalisation de ce travail.

A Madame DELETRAZ, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Grenoble, qui me fait l'honneur de juger mon travail.

A Madame VILLET, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Grenoble, qui me fait l'honneur de juger mon travail.

A Madame LALAUE, Responsable de l'Unité des Modifications à l'AFSSAPS, qui me fait l'honneur de juger mon travail. Je la remercie de m'avoir donné l'opportunité de faire partie de l'équipe des modifications.

A Antoine SAWAYA, Responsable du Département de l'Évaluation de la Qualité Pharmaceutique qui m'a permis de faire ce stage à l'AFSSAPS.

A l'équipe des Modifications, Antoine INANCH, Charlotte PION, Valérie DARMON, Laurence LE LAN, Florence MONTANIER, pour leur gentillesse, leur disponibilité et leur patience. Je les remercie de m'avoir intégrée rapidement au sein de l'équipe. J'ai énormément appris grâce à eux. Je voudrais tout particulièrement remercier Charlotte PION qui a apporté son regard critique sur mon travail et m'a aidé à mettre en oeuvre l'étude statistique.

A mes parents qui m'ont soutenue. Un grand « Merci » à mon père qui a bien voulu relire plusieurs fois mon travail et a apporté un œil critique extérieur.

A Gregory EGEA pour son soutien et sa confiance.

AVANT-PROPOS

Dans le cadre de mon DESS de Contrôle Qualité et Assurance Qualité des médicaments effectué à l'UFR de Pharmacie de l'Université Paris XI, j'ai eu l'opportunité de faire un stage à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Ce stage très formateur m'a permis d'avoir une vue d'ensemble des activités de l'Agence ainsi que son organisation. J'ai pu participer à divers Groupes de Travail : pharmacopée, modifications, génériques, homéopathie, pharmacovigilance. J'ai également pu assister à quelques Commissions : Commission de la Transparence, de Cosmétologie, Commission d'AMM.

Intégrée à l'Unité des Modifications, au sein du Département de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques (DEMEB), j'ai participé à la programmation des dossiers de modification pour les Groupes de Travail : recevabilité du dossier, désignation des experts...

Lors de ma formation en DESS, il nous avait été présenté la nouvelle réglementation européenne sur les modifications. Cette réglementation devait faciliter la soumission des demandes de modifications notamment avec la liste précise des modifications de types mineures et les conditions à remplir pour en faire partie.

Cependant, je me suis vite rendue compte lors de mon stage que beaucoup d'industriels du médicament avaient du mal à se positionner par rapport à cette nouvelle réglementation. C'est dans ce contexte qu'il m'est paru intéressant de consacrer ce mémoire de Thèse sur les modifications.

En m'appuyant sur une étude statistique très préliminaire des dossiers de modifications déposés et étudiés à l'AFSSAPS, je vais tenter de retracer brièvement la mise en place de la réglementation européenne et insister sur les modifications mineures qui semblent poser le plus de problèmes aux industriels.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	4
AVANT-PROPOS.....	5
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	8
ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	12
1. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE.....	14
1.1. L'autorisation de mise sur le marché.....	14
1.1.1. Les Autorités compétentes.....	15
1.1.1.1. <i>Agence Européenne des Médicaments : EMEA.....</i>	<i>15</i>
1.1.1.2. <i>Autorité compétente en France : l' AFSSAPS.....</i>	<i>16</i>
1.1.2. Les procédures d'AMM.....	17
1.1.2.1. <i>La procédure nationale en France.....</i>	<i>17</i>
1.1.2.2. <i>La procédure de reconnaissance mutuelle.....</i>	<i>17</i>
1.1.2.3. <i>La procédure décentralisée.....</i>	<i>18</i>
1.1.2.4. <i>La procédure centralisée.....</i>	<i>19</i>
1.1.2.5. <i>Tableau récapitulatif des procédures européennes.....</i>	<i>20</i>
1.1.3. Le dossier d'AMM : CTD.....	21
1.2. Les modifications du dossier d'AMM.....	23
1.2.1 Historique de la réglementation relative aux modifications.....	24
1.2.2 La nouvelle réglementation européenne.....	25
1.2.2.1 Modifications mineures : types IA/IB.....	27
❖ <i>Nature des modifications de types mineures :.....</i>	<i>28</i>
❖ <i>Documents requis.....</i>	<i>32</i>
❖ <i>Délais d'évaluation.....</i>	<i>32</i>

1.2.2.2	<i>Modifications majeures : types II</i>	34
❖	Nature des modifications majeures	34
❖	Documents requis	35
❖	Délais d'évaluation	35
1.2.2.3	<i>Les demandes d'extension</i>	37
❖	Nature des demandes d'extension	37
❖	Documents requis et délais	38
1.2.2.4	<i>Mesures de restriction urgentes</i>	38
1.2.2.5	<i>Tableau récapitulatif des procédures européennes pour la soumission de modifications</i>	39
1.2.3	Au niveau national	40
2	MATERIEL ET METHODES	44
3	RESULTATS	48
4	DISCUSSION.....	55
	CONCLUSION.....	73
	BIBLIOGRAPHIE.....	75
	ANNEXES	822
	SERMENT DES APOTHICAIRES.....	164

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableaux

- Tableau I : Les procédures européennes – Tableau récapitulatif
- Tableau II : Modification n° 32 d'après les règlements (CE) n° 1084/2003 et n° 1085/2003
- Tableau III : Modification n° 32 d'après les règlements (CE) n° 1084/2003 et n° 1085/2003
- Tableau IV : Tableau récapitulatif (procédures de modifications du dossier d'AMM)
- Tableau V : Tableau récapitulatif (évaluation des dossiers de modifications en France)
- Tableau VI : Types de modifications déposés sur la période de l'étude (6 mois)
- Tableau VII : Avis émis sur la période de l'étude (6 mois)
- Tableau VIII : Proportion des dossiers nécessitant des informations complémentaires
- Tableau IX : Nombre de dossiers déposés par mois
- Tableau X : Evolution de la qualité générale des dossiers déposés
- Tableau XI : Mise en place progressive de la réglementation pour les types IA
- Tableau XII : Types de modifications reçus/compléments demandés (novembre à mars)
- Tableau XIII : Proportion des types IA refusés
- Tableau XIV : Cause de refus des modifications IA

Figures

- Figure 1 : Base de données (Microsoft Access)
- Figure 2 : Types de dossiers reçus sur la période de l'étude (6 mois)
- Figure 3 : Types de dossiers déposés par mois
- Figure 4 : Dossiers de type IA : non recevabilité et refus
- Figure 5 : Types de modifications ayant nécessité des compléments
- Figure 6 : Représentation graphique des modifications IA refusées

ABREVIATIONS

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
AOE	Autorisation d'Ouverture d'Etablissement.
ARM	Accord de Reconnaissance Mutuelle.
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical.
CE	Communauté Européenne.
CEE	Communauté Economique Européenne.
CEP	Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne.
CMS	Etat Membre Concerné (Concerned Member State).
CHMP	Comitee for Human Medicinal Products. Comité des médicaments à usage humain. Comité scientifique de l'agence européenne du médicament.
CTD	Common Technical Document. Format commun du dossier d'autorisation de mise sur le marché.
DCI	Dénomination Commune Internationale.
DEMEB	Département de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques.
DMF	Drug Master File.
EMEA	Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments.
EST	Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles.
ICH	International Conference of Harmonisation. Coopération entre les autorités réglementaires de 3 régions: Etats-Unis, Europe et Japon.
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
PC	Procédure Centralisée.
PN	Procédure Nationale.
PRM	Procédure de Reconnaissance Mutuelle.
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit.
RMS	Etat Membre de Référence (Reference Member State).

DEFINITIONS

Médicament (Directive 2004/27/CE) :

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ; ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical. [27].

Médicament de référence (Directive 2004/27/CE) :

Médicament autorisé par une autorité compétente. [27].

Médicament générique (Directive 2004/27/CE) :

Médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. [27].

Médicament essentiellement similaire (Code de la Santé Publique) :

Une spécialité est considérée comme étant essentiellement similaire à une autre spécialité si elle a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et si, le cas échéant, la bioéquivalence entre les deux spécialités a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. [13].

Modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché (Règlements n°1084/2003 et n°1085/2003) :

Modification du contenu du dossier d'AMM tel qu'il se présentait au moment de l'adoption de la décision de l'Autorisation de Mise sur le Marché ou à la suite de modifications déjà approuvées. [28] [29].

Directive

Elle est obligatoire quant aux buts qu'elle fixe, mais laisse aux Etats membres le libre choix des moyens de mise en œuvre. Elle comporte l'obligation pour les Etats membres de modifier leur législation dans le sens qu'elle assigne. [39].

Règlement

Il permet de légiférer directement dans l'ordre juridique national, sans intervention des pouvoirs nationaux compétents. Il est de portée générale, obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tous les Etats membres. Le règlement doit être publié au Journal Officiel et entre en vigueur à la date qu'il fixe ou, à défaut, vingt jours après sa publication. [39].

INTRODUCTION

Qu'attendons nous du médicament ?

Tout patient souhaite que le médicament agisse le plus vite possible et qu'il ne provoque pas l'apparition d'autres maux. Il exige également que le médicament ne soit pas toxique et donc que sa fabrication ne fasse pas intervenir de substances dangereuses pour la santé. Autrement dit, le patient veut que son médicament soit de qualité, sûr et efficace. Ces critères sont exigés par le Code de la santé publique ainsi que par les Directives européennes.

Avant toute commercialisation du produit, le demandeur doit faire une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès des autorités compétentes. Il dépose un dossier d'AMM complet constitué de données administratives, de données scientifiques (chimiques, galéniques, pharmacologiques) et de résultats cliniques. Ce dossier permet aux évaluateurs des agences concernées d'avoir une idée précise de la Qualité, de la Sécurité d'emploi et de l'Efficacité du produit.

Plusieurs procédures de mise sur le marché existent selon les caractéristiques du produit et selon l'objectif commercial du demandeur d'AMM :

- La procédure nationale,
- Les procédures européennes (procédure centralisée, de reconnaissance mutuelle, décentralisée).

Durant toute la commercialisation de son produit, le titulaire doit respecter scrupuleusement les termes du dossier d'autorisation. Il se doit également de tenir compte des progrès techniques. [14] [23] [27] [31]. Afin que le dossier représente réellement ce qui est fait, que les progrès techniques puissent être intégrés sans pour autant trahir les termes initiaux d'AMM, ces modifications doivent faire l'objet de demandes auprès des autorités compétentes. Une fois ces modifications acceptées, le titulaire peut les mettre en œuvre. [23] [27] [31].

Depuis juin 2003, deux nouveaux règlements européens concernant les modifications ont été publiés et sont entrés en application le 1^{er} octobre 2003. Une nouvelle classe de modifications a été introduite (les modifications mineures de types IA) et pose un grand nombre de problèmes aux industriels.

A l'aide d'une étude statistique simple, nous allons mettre en évidence les modifications posant le plus de problème et pour chacune d'entre elles, nous allons nous intéresser aux exigences de l'AFSSAPS.

Dans la première partie bibliographique, nous rappellerons rapidement les différents types de procédures d'enregistrement du médicament (nationale et européenne) et les procédures de modifications associées. Dans la deuxième partie, nous présenterons la méthode utilisée pour faire l'étude statistique des dossiers reçus par l'AFSSAPS entre octobre 2003 et mars 2004. Dans la troisième partie nous exposerons les résultats de cette étude sous forme de tableaux et de figures. Enfin dans la dernière partie, nous interpréterons les résultats en nous attachant aux exigences de l'AFSSAPS pour les modifications les plus délicates.

1. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

1.1. L'autorisation de mise sur le marché

Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un Etat membre sans qu'une autorisation de mise sur la marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet Etat membre, conformément à la directive 2001/83/CE, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément au règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation des médicaments (règlement abrogeant le règlement (CEE) n° 2309/93). [10] [23] [24] [25] [31].

Cette autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée qu'à un demandeur établi dans la Communauté. [23] [31].

Certains produits peuvent ne faire l'objet d'une autorisation que pour leur utilisation en milieu hospitalier ou pour être prescrits par certains praticiens spécialisés. [31].

Cette autorisation est refusée lorsqu'il apparaît que : [10] [15] [23] [27] [31]

- le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi,
- le rapport bénéfice/risque n'est pas considéré comme favorable,
- l'effet thérapeutique du médicament est insuffisamment démontré par le demandeur,
- le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée,
- le dossier d'AMM est insuffisant et incomplet.

A partir d'octobre 2005, toute autorisation qui, dans les trois années suivant sa délivrance, n'aura pas été suivie d'une mise effective sur le marché du médicament autorisé dans l'Etat membre qui l'a délivrée, deviendra caduque. [27] [31].

La Directive 2001/83/CE préconisait un renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) tous les 5 ans. Avec la directive 2004/27/CE et le règlement (CE) n° 726/2004, l'AMM sera valable pour cinq ans et renouvelable pour une durée illimitée au terme des cinq ans. L'autorité compétente peut cependant décider de procéder à un nouveau renouvellement quinquennal pour des raisons ayant trait à la pharmacovigilance. Dans ce but, le titulaire soumet un dossier reprenant l'état des données de la pharmacovigilance et une version consolidée en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'efficacité (en y incluant les modifications introduites depuis la délivrance de l'AMM). [27] [31].

1.1.1. Les Autorités compétentes

1.1.1.1. Agence Européenne des Médicaments : EMEA

L'EMEA est instituée par le Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 et ses activités sont officialisées par le règlement (CE) n° 726/2004 abrogeant le premier. [30] [31].

L'EMEA, basée à Londres, se compose [3] [8] [31]:

- d'un directeur et d'un conseil d'administration,
- de quatre comités scientifiques:
 - . Le comité des médicaments à usage humain (CHMP), chargé de préparer l'avis de l'Agence sur toute question relative à l'évaluation des médicaments à usage humain,
 - . Le comité des médicaments à usage vétérinaire,
 - . Le comité des médicaments orphelins,
 - . Le comité des médicaments à base de plantes,
- d'un secrétariat chargé de fournir une assistance technique et administrative aux comités.

Les deux premiers comités ont chacun la capacité d'instituer des groupes de travail et de créer des groupes scientifiques consultatifs.

L'EMEA est chargée de contribuer à la protection de la santé humaine et animale dans toute la Communauté par, entre autres :

- une évaluation scientifique du meilleur niveau possible. Elle coordonne les ressources scientifiques mises à sa disposition par les autorités compétentes des Etats membres, à travers un réseau de plus de deux milles experts européens [3],
- la mise au point de procédures efficaces et transparentes permettant aux utilisateurs d'avoir accès dans les meilleurs délais à des médicaments innovants par le biais d'une seule autorisation européenne de mise sur le marché,
- le contrôle de la sécurité des médicaments à usage humain et vétérinaire (réseau de pharmacovigilance). [8].

L'EMEA a également pour objectif la réalisation du marché intérieur européen. Ainsi, afin d'uniformiser les décisions réglementaires, le CHMP peut être saisi lorsqu'il y a divergence de position des Etats membres concernant l'octroi, la suspension ou le retrait des autorisations en procédure de reconnaissance mutuelle. Cette procédure d'arbitrage peut être initiée par : le demandeur, les Etats membres concernés par la reconnaissance mutuelle (CMS), la Commission européenne dans les cas particuliers présentant un intérêt communautaire. L'initiateur de la procédure d'arbitrage identifie alors clairement la question soumise au comité pour avis. [23] [27] [31] [41] .

Les avis des comités scientifiques de l'EMEA sont mis en vigueur par la Commission européenne. [3].

1.1.1.2. Autorité compétente en France : l' AFSSAPS

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a été créée par la loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. [49].

L'agence française de sécurité sanitaire a en charge:

- L'évaluation scientifique et médico-économique des médicaments, dispositifs médicaux...
- La délivrance et le suivi des AMM (en procédure nationale et reconnaissance mutuelle),
- La pharmacovigilance des produits commercialisés en France,
- Le contrôle des établissements pharmaceutiques (assurance de la mise en oeuvre des bonnes pratiques cliniques, des bonnes pratiques de fabrication),
- Le contrôle de la publicité et de la promotion des médicaments,
- Le contrôle du système de distribution en pharmacie, de la répartition...
- L'information des professionnels de santé et du public,

L'AFSSAPS appuie son expertise sur un réseau d'experts, membres des commissions et des groupes de travail. [49]. Tout nouveau dossier ou demande de modification majeure arrivant à l'AFSSAPS en procédure nationale est évalué par un expert et discuté en groupe de travail (regroupant les experts de l'agence). L'avis final est donné par la commission d'AMM et les décisions prises par le Directeur de l'AFSSAPS. [16].

1.1.2. Les procédures d'AMM

1.1.2.1. *La procédure nationale en France*

La procédure nationale permet d'obtenir une autorisation de mise sur le marché valable pour un seul Etat membre.

Toute spécialité pharmaceutique qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par la Communauté européenne (règlement (CE) n°726/2004) doit faire l'objet avant sa commercialisation en France d'une AMM délivrée par l'AFSSAPS. [10].

La demande d'enregistrement doit être accompagnée du dossier d'AMM permettant de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. [10].

1.1.2.2. *La procédure de reconnaissance mutuelle*

La procédure de reconnaissance mutuelle permet l'extension d'une AMM, octroyée par un Etat membre à un ou plusieurs autres Etats membres choisis par le demandeur. [7].

Cette procédure a été instaurée par la directive 75/319/CEE afin de faciliter l'accès des produits au marché communautaire. Elle est applicable à tous les produits exceptés aux produits homéopathiques et aux produits figurant à l'annexe du règlement (CE) n°726/2004 (procédure centralisée obligatoire). [23].

Elle est possible par l'adoption des mêmes normes et protocoles par tous les Etats membres et par une harmonisation des procédures nationales (Directives 75/319/CEE et 75/318/CEE). Les autorités compétentes peuvent alors se prononcer sur la base d'essais uniformisés et en fonction de critères communs. [17] [18] [19] [20] [21] [22] [26] [39].

Pour obtenir une reconnaissance mutuelle de son AMM, le titulaire soumet une demande d'AMM aux autorités compétentes des Etats membres concernés (CMS), accompagnée du dossier d'AMM. Il atteste l'identité de ce dossier avec celui accepté initialement par l'Etat membre de référence ou bien il identifie les modifications apportées. [44]. L'Etat membre de référence transmet aux CMS son rapport d'évaluation et ceux-ci reconnaissent l'AMM octroyée par le RMS dans les 90 jours. [23] [27] [40]. (*Détail de la procédure : Annexe 1, page 83*)

Afin que les décisions réglementaires soient uniformes au sein de la Communauté européenne, les points litigieux sont soumis au Comité scientifique de l'Agence (CHMP) pour arbitrage. [23] [41] .

La Directive 2004/27/CE instaure un groupe de coordination composé d'un représentant par Etat membre. Ce groupe aura en charge d'essayer de parvenir à un accord sur les mesures à prendre (dans un délai de 60 jours), en donnant la possibilité au demandeur de s'exprimer, avant d'appliquer la procédure d'arbitrage. [27].

1.1.2.3. La procédure décentralisée

Cette procédure est récente et a été introduite le 31 mars 2004 par la Directive 2004/27/CE. Cette Directive n'étant pas encore transposée au niveau national, la procédure décentralisée n'a donc pas encore été mise en place.

Contrairement à la procédure de reconnaissance mutuelle, dans la procédure décentralisée, il n'y aura pas d'autorisation préalable du médicament dans un Etat membre. Elle consiste à demander simultanément une autorisation de mise sur le marché dans plusieurs Etats membres.

Tout comme pour la procédure de reconnaissance mutuelle, le demandeur déposera dans chaque Etat membre concerné, un dossier d'AMM identique. Il choisira un Etat membre de référence et lui demandera d'élaborer un rapport d'évaluation. Dans un délai de 120 jours, l'Etat membre de référence devra transmettre aux Etats membres concernés son rapport d'évaluation et le projet de RCP, notice, étiquetage. Dans les 90 jours qui suivront la réception du rapport, les CMS devront approuver le rapport d'évaluation. [27].

Les éléments de désaccord seront immédiatement communiqués au groupe de coordination. La même procédure qu'en reconnaissance mutuelle sera alors appliquée.

1.1.2.4. *La procédure centralisée*

Une autorisation de mise sur le marché délivrée par une procédure centralisée est valide pour toute la Communauté. Elle confère, dans chaque Etat membre, les mêmes droits et les mêmes obligations qu'une autorisation de mise sur le marché délivrée par cet Etat membre. [31].

Le refus d'une AMM par la Communauté constitue une interdiction de mettre le médicament concerné sur le marché de toute la Communauté. [31].

Afin d'obtenir une autorisation communautaire, une demande doit être soumise à l'EMA, accompagnée d'un dossier d'AMM permettant l'évaluation des 3 critères fondamentaux : sécurité, efficacité, qualité.

L'évaluation scientifique du dossier est effectuée par le Comité des médicaments à usage humain. Au bout de 210 jours, le CHMP envoie son avis à la Commission européenne. L'AMM est alors octroyée par la Commission européenne. Le produit est alors autorisé dans toute l'Union européenne avec le même nom, la même notice et le même étiquetage. [6] [42].
(*Détail de la procédure : Annexe 2, page 84*)

La procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments figurant à l'annexe du règlement (CE) n°726/2004, c'est-à-dire les médicaments issus de certains procédés biotechnologiques et les médicaments contenant une substance active nouvelle destinés à traiter certaines affections (*cf Annexe 3, page 85*) [31].

Elle est facultative pour les médicaments :

- contenant une nouvelle substance active,
- présentant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique,
- présentant un intérêt au niveau communautaire,
- génériques d'un médicament de référence autorisé par la Communauté.

Elle permet aux patients d'avoir accès dans les meilleurs délais à des médicaments innovants. [3].

1.1.2.5. Tableau récapitulatif des procédures européennes

	Procédure centralisée	Procédure de reconnaissance mutuelle	Procédure décentralisée
Produits concernés	<ul style="list-style-type: none"> . obligatoire pour les médicaments figurant à l'annexe du règlement (CE) n°726/2004 . facultative pour les médicaments contenant une nouvelle substance active, présentant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique, présentant un intérêt au niveau communautaire ou génériques d'un médicament de référence autorisé par la Communauté 	<p>tous les produits (choix du titulaire) à l'exception de ceux figurant à l'annexe du règlement (CE) n°726/2004 et des procédures d'AMM de produits homéopathiques.</p>	
Demande auprès de	l' EMEA	<p>des autorités compétentes de chaque Etat membre concerné. Une <i>AMM nationale</i> ayant déjà été délivrée.</p>	<p>des autorités compétentes de chaque Etat membre choisi.</p>
Pays destinataires	<p>Les 25 pays Européens + Norvège + Islande</p>	<p>L'Etat membre de référence (RMS) + 1 à 24 autres Etats membres + Norvège + Islande (CMS)</p>	<p>2 à 25 Etats membres + Norvège + Islande (dont un RMS désigné par la firme)</p>
Dénomination du médicament	Unique dans tous les pays	Unique ou différente (choix de la firme)	Unique ou différente (choix de la firme)
Evaluation par	le CHMP de l'EMEA	les autorités compétentes de chaque Etat membre concerné	
Délais avant avis	210 jours	<p>210 jours (délivrance de l'AMM par le RMS) + 90 jours (reconnaissance par les CMS de l'AMM)</p>	<p>120 jours (rapport d'évaluation par le RMS) + 90 jours (avis final européen : RMS + CMS)</p>
Décision prise par	La Commission européenne	<p>Les autorités compétentes de chaque Etat membre concerné (dans les 30 jours)</p>	<p>Les autorités compétentes de chaque Etat membre concerné (dans les 30 jours)</p>

Tableau I : Les procédures européennes-Tableau récapitulatif

1.1.3. Le dossier d'AMM : CTD

Les documents joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché doivent démontrer que le bénéfice lié à l'efficacité du médicament l'emporte sur les risques potentiels. [23].

Ces documents présentés sous forme de dossier d'AMM doivent comporter les renseignements suivants [9] [10] [11] [23] [27] [44]:

- nom et raison sociale et domicile ou siège social du demandeur
- nom du médicament
- composition qualitative et quantitative de tous les composants du médicament
- évaluation des risques que le médicament pourrait présenter pour l'environnement
- description du mode de fabrication
- indications thérapeutiques, contre-indications et effets indésirables
- posologie, forme pharmaceutique, mode et voie d'administration et durée présumée de stabilité
- explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets
- description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant
- résultats des essais pharmaceutiques (physico-chimiques, biologiques, microbiologiques), précliniques (toxicologiques et pharmacologiques) et cliniques
- description détaillée du système de pharmacovigilance
- un résumé des caractéristiques du produit, une maquette de l'emballage extérieur et du conditionnement primaire du médicament ainsi que la notice
- un document duquel ressort que le fabricant est autorisé dans son pays à produire des médicaments

Un format standard pour la présentation du dossier d'AMM a été accepté par les Etats Membres de l'Union Européenne aussi bien pour les demandes évaluées en procédures européennes (procédure de reconnaissance mutuelle et procédure centralisée) que pour les demandes nationales. Ce format, plus communément appelé format CTD (Common Technical Document) est issu du processus d'harmonisation ICH (International Conference of Harmonisation) de la réglementation pharmaceutique entre 3 régions du monde: l'Europe, les Etats-Unis et le Japon. (cf Annexe 4, page 86)

Ce dossier CTD se divise en 5 modules [5] [9] [23] [32] [33] [35]:

- **Module 1** : Renseignements d'ordre administratif.
- **Module 2** : Résumés. Résumé des données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, des données non-cliniques et des données cliniques présentées dans les modules 3, 4, 5 du dossier.
- **Module 3** : Module Qualité. Information chimique, pharmaceutique et biologique pour les médicaments contenant des substances chimiques et/ou biologiquement actives.
- **Module 4** : Rapports des études non-cliniques (Pharmacologiques, pharmacocinétiques et études de toxicité).
- **Module 5** : Rapports des études cliniques.

Le module 3 permet l'évaluation de la Qualité du produit, le module 4 expose la Sécurité d'emploi et la toxicité du produit, le module 5 permet l'évaluation de l'Efficacité du produit.

Le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques s'il peut démontrer [9] [12] [27] [39] :

- soit que le médicament est un générique d'un médicament de référence qui a été autorisé depuis au moins 8 ans dans un Etat membre ou dans la Communauté,
- soit que les substances actives du médicament sont d'un usage médical bien établi depuis au moins 10 ans dans la Communauté et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, au moyen d'une bibliographie scientifique détaillée,
- que le titulaire d'une AMM pour un médicament ayant la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique ait consenti à ce qu'il soit fait recours à sa documentation pharmaceutique, préclinique et clinique.

1.2. Les modifications du dossier d'AMM

Après l'octroi d'une autorisation, la personne responsable de la mise sur le marché du médicament doit, pour ce qui est des méthodes de production et de contrôle, tenir compte des progrès techniques et scientifiques et introduire toutes les modifications nécessaires pour que le médicament soit fabriqué et contrôlé selon les méthodes généralement acceptées. [14] [23] [27] [31].

De plus, une fois mis sur le marché, le médicament a sa propre vie et fait l'objet d'un perpétuel remaniement. Ces changements peuvent être d'ordre administratif (ex : changement de raison sociale du titulaire, de sites de fabrication), d'ordre réglementaire (ex : mise en conformité avec la nouvelle législation), d'ordre technique (ex : modification de procédés de fabrication, utilisation d'appareils plus performants...). [6].

On entend par modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché, toute modification du contenu du dossier d'AMM tel qu'il se présentait au moment de l'adoption de la décision de l'autorisation de mise sur le marché ou à la suite de modifications déjà approuvées, pour autant que l'introduction d'une nouvelle demande d'autorisation ne soit pas requise en vertu de l'annexe II de ces règlements. [4] [28] [29].

Toute modification doit faire l'objet d'une demande de modification auprès des autorités compétentes concernées. [23] [27] [31].

Les autorités concernées sont :

- l'EMA : elle évalue les dossiers de modification des médicaments autorisés par une procédure centralisée,
- toutes les autorités nationales impliquées pour le médicament autorisé par une procédure de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou bien par une procédure nationale.

1.2.1 Historique de la réglementation relative aux modifications

Avant l'établissement des règlements européens, les dossiers d'AMM étaient souvent peu descriptifs et leur actualisation s'opérait généralement à l'occasion de leur renouvellement quinquennal. Les modifications apportées étaient jusque là soumises aux autorités nationales sans aucune règle vraiment établie. [2].

En 1995, deux règlements, les règlements (CEE) n° 541/95 et 542/95 ont été introduits afin d'harmoniser le contenu des demandes de modification dans la Communauté européenne, tout comme il l'a été pour le dossier d'enregistrement. Ainsi ces règlements ont facilité la tâche des industriels et des autorités compétentes en clarifiant les procédures de demande de modification. [1] [43].

Ces règlements, modifiés respectivement par les règlements (CEE) n°1146/95 et n°1169/95, précisaient :

- le champ d'application,
- la définition des modifications mineures (type I) et majeures (type II),
- les procédures de notifications mineures et d'autorisation,
- les changements nécessitant une nouvelle demande. [4].

Cette séparation des modifications en deux classes a permis d'introduire une procédure plus rapide et efficace pour les modifications mineures. En effet, ces modifications étaient listées de façon précise dans les annexes I des deux règlements et leur procédure de notification était réduite à 30 jours. De plus, des lignes directrices ont été éditées par la Commission européenne afin de faciliter la constitution des dossiers (description des documents à fournir pour chaque modification). [39]. Les modifications de type II étaient évaluées en 90 jours.

A la lumière de l'expérience acquise dans l'application de ces règlements, il s'est avéré nécessaire de simplifier les procédures applicables aux modifications. [28] [29] [43].

1.2.2 La nouvelle réglementation européenne

En 2003, deux nouveaux règlements sont publiés et abrogent les précédents :

- Le règlement (CE) n°1084/2003 de la Commission du 3 juin (pour les modifications d'AMM concernant les médicaments autorisés par les procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisée)
- Le règlement (CE) n°1085/2003 de la Commission du 3 juin (pour les modifications d'AMM concernant les médicaments autorisés par une procédure centralisée)

Cette nouvelle réglementation maintient les deux types de variations I et II. Toutefois, elle introduit deux niveaux de variations de type I ou mineures :

- Type IA : accord implicite
- Type IB: accord explicite [4]

De plus, elle définit mieux les modifications nécessitant une nouvelle demande, aussi appelées « extensions ».

Une division en deux classes des modifications de types mineures a été introduite afin d'avoir :

- une procédure de notification simplifiée et rapide pour l'introduction de certains changements n'affectant pas la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit, *sans évaluation* au préalable par l'autorité concernée. [28] [29]. Ce sont les modifications de type IA.
- une procédure pour les modifications mineures *nécessitant une évaluation* par l'autorité concernée (modifications de type IB). [28] [29].

De la même manière que les précédents règlements, ces nouveaux textes précisent:

- le champ d'application,
- la définition des modifications mineures (type IA et IB) et majeures (type II),
- les procédures de notifications mineures et d'autorisation,
- les changements nécessitant une nouvelle demande.

La classification des différentes modifications est identique, que ce soit pour les procédures centralisées, décentralisées et de reconnaissance mutuelle.

Une demande ne doit porter que sur une seule modification. Lorsque plusieurs modifications doivent être apportées aux termes d'une même autorisation de mise sur le marché, le titulaire adresse une demande distincte pour chaque modification souhaitée, en mentionnant l'existence des autres demandes. [28] [29].

Lorsqu'une modification entraîne d'autres modifications en cascade, l'ensemble des modifications peut faire l'objet d'une demande unique. La demande doit comporter une description de la relation existant entre ces modifications en cascade. [28] [29].

Une modification majeure peut entraîner des modifications mineures mais l'inverse n'est pas accepté. De la même façon, une modification de type IA ne peut entraîner une modification de type IB.

1.2.2.1 Modifications mineures : types IA/IB

On entend par modification d'importance mineure de type IA ou IB, une modification figurant à l'annexe I et remplissant les conditions qui y sont établies. [28] [29].

L'annexe I des règlements (CE) n° 1084/2003 et n° 1085/2003 répertorie 47 modifications qui ont été considérées comme mineures (*cf annexe 5, page 90*). Chaque modification est caractérisée par un numéro et est suivie par la ou les conditions à remplir. Si une des conditions n'est pas respectée, la modification devient une modification majeure de type II. Prenons comme exemple, un changement de taille de lot du produit fini (comprimés à libération immédiate pour la voie orale):

- Nous voulons multiplier par 5 la taille de lot initialement acceptée pour nos comprimés
→ c'est une *modification mineure de type IA n°32a*.
- Nous voulons multiplier par 20 la taille de lot initialement acceptée pour nos comprimés
→ c'est une *modification mineure de type IB n°32c*.

32. Changement de la taille du lot de produit fini	Conditions à remplir	Type
a) Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initiale du lot approuvée lors de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) 10 fois inférieure à la taille initiale	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c) Autres cas	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
Conditions		
1. Le changement n'affecte pas la reproductibilité et/ou la constance du produit. 2. Le changement concerne uniquement des formes pharmaceutiques orales à libération immédiate standard et des formes liquides non stériles. 3. Tout changement des méthodes de fabrication et/ou des contrôles en cours de fabrication doit résulter uniquement de la modification de la taille des lots, par exemple de l'utilisation d'équipements de taille différente. 4. Il existe une méthode de validation ou bien la validation de la production a été effectuée avec succès selon le protocole en vigueur avec au moins trois lots de la nouvelle taille proposée conformément aux lignes directrices applicables. 5. Le remplacement ne concerne pas un médicament contenant une substance active biologique. 6. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité. 7. Les études de stabilité appropriées réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée).		

Tableau II : modification n° 32 d'après les règlements (CE) n°1084/2003 et n°1085/2003 [28] [29]

❖ **Nature des modifications de types mineures :**

[28] [29] [37]

➤ Modifications d'ordre administratif

1. **Changement du nom et/ou de l' adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**
3. **Changement de la dénomination de la substance active**
4. **Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant d'une substance active pour laquelle on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne**
5. **Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant de produit fini**
6. **Changement du code ATC**

➤ Modifications concernant les sites de fabrication

7. **Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication**
8. **Changement des modalités de libération des lots et des essais de contrôle qualité du produit fini**
9. **Suppression d'un site de fabrication (y compris site de fabrication d'une substance active, d'une substance intermédiaire ou d'un produit fini, site de conditionnement, site du fabricant responsable de la libération des lots, site où est effectué le contrôle des lots)**

➤ Modifications concernant la substance active

10. **Changement mineur du procédé de fabrication de la substance active**
11. **Changement de la taille du lot de la substance active ou de la substance intermédiaire**
12. **Changement des spécifications d'une substance active ou d'une matière première/ d'une substance intermédiaire/ d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active**
13. **Changement de la méthode d'essai d'une substance active ou d'une matière première/ d'une substance intermédiaire/ d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active**

14. **Changement du fabricant de la substance active ou de la matière première/ de la substance intermédiaire/ du réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active, pour lequel on ne dispose pas de certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne.**
15. **Présentation d'un certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne nouveau ou actualisé pour une substance active ou une matière première/une substance intermédiaire/un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active**
16. **Présentation d'un certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne relatif au risque d'EST, nouveau ou actualisé, pour une substance active ou une matière première/une substance intermédiaire/un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active, pour un fabricant et un procédé de fabrication actuellement approuvés**
17. **Changement**
 - a) **De la période de re-contrôle de la substance active**
 - b) **Des conditions de stockage de la substance active**

➤ *Modifications concernant les excipients*

18. **Remplacement d'un excipient par un excipient comparable**
19. **Changement de spécification d'un excipient**
20. **Changement de la méthode d'essai d'un excipient**
21. **Présentation d'un certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne nouveau ou actualisé pour un excipient**
22. **Présentation d'un certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne relatif au risque d'EST, nouveau ou actualisé, pour un excipient**
23. **Changement de la source d'un excipient ou d'un réactif: remplacement d'un produit présentant un risque d'EST par une substance végétale ou de synthèse**
24. **Changement de la synthèse ou de l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la Pharmacopée (s'il est décrit dans le dossier)**
25. **Changement en vue de se conformer à la Pharmacopée Européenne ou à la pharmacopée nationale d'un État membre**

➤ Modifications concernant le produit fini

26. **Changement des spécifications du conditionnement primaire du produit fini**
27. **Changement d'une méthode d'essai du conditionnement primaire du produit fini**
28. **Changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini [ex: couleur du bouchon amovible, anneaux de code couleur sur les ampoules, protecteur d'aiguille (utilisation d'un plastique différent)]**
29. **Changement de la composition qualitative et/ou quantitative du matériau de conditionnement primaire**
30. **Changement (remplacement, ajout ou suppression) du fournisseur d'éléments ou de dispositifs de conditionnement (lorsqu'ils sont mentionnés dans le dossier), à l'exclusion des chambres d'inhalation pour les aérosols-doseurs**
31. **Changement des contrôles en cours de fabrication ou des limites appliquées durant la fabrication du produit**
32. **Changement de la taille du lot de produit fini**
33. **Changement mineur apporté à la fabrication du produit fini**
34. **Changement du système de coloration ou d'aromatisation actuellement utilisé pour le produit fini**
35. **Changement de la masse de l'enrobage des comprimés ou de la masse des capsules vides**
36. **Changement de la forme ou des dimensions du récipient ou de la fermeture**
37. **Changement des spécifications du produit fini**
38. **Changement de la méthode d'essai du produit fini**
39. **Changement ou ajout de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages (à l'exception de la barre de sécabilité des comprimés sécables) existant sur les comprimés ou modification de l'impression des capsules, y compris remplacement ou ajout d'encres utilisées pour le marquage des médicaments**
40. **Changement des dimensions des comprimés, capsules, suppositoires ou ovules, sans modification de la composition qualitative ou quantitative et de la masse moyenne**
41. **Changement de la taille d'emballage du produit fini**

42. Changement:

- a) **De la durée de conservation du produit fini**
- b) **Des conditions de stockage du produit fini ou du produit dilué/reconstitué**

➤ *Modifications concernant les dispositifs d'administration*

- 43. **Ajout, remplacement ou suppression d'un doseur ou d'un dispositif d'administration ne faisant pas partie intégrante du conditionnement primaire (à l'exclusion des chambres d'inhalation pour les aérosols-doseurs)**
- 44. **Changement des spécifications d'un doseur ou d'un dispositif d'administration pour des médicaments vétérinaires**
- 45. **Changement de la méthode d'essai d'un doseur ou d'un dispositif d'administration pour des médicaments vétérinaires**

➤ *Modifications concernant le résumé des caractéristiques du produit*

2. Changement du nom du médicament

- 46. **Changement du résumé des caractéristiques du produit d'un médicament essentiellement similaire, suite à une décision de la Commission concernant une saisine relative à un médicament original, conformément à l'article 30 de la directive 2001/83/CE ou de l'article 34 de la directive 2001/82/CE (pour les procédures de reconnaissance mutuelle seulement)**
- 46. **Changement du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, suite à un avis final rendu dans le cadre d'une procédure de saisine conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE ou aux articles 35 et 36 de la directive 2001/82/CE (pour les procédures centralisées seulement)**
- 47. **Suppression (pour les procédures centralisées seulement):**
 - a) **D'une forme pharmaceutique**
 - b) **D'un dosage**
 - c) **D'une ou plusieurs tailles d'emballage**

❖ Documents requis

Les deux règlements européens ont été suivis par un autre texte, le « *Guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications* ». Ce guide édité par la Commission Européenne spécifie les documents à fournir à l'appui des modifications de type IA et IB. [37]. Ce guideline n'a pas de caractère légal, cependant il est fortement conseillé de suivre ce qu'il préconise car les autorités compétentes se basent sur celui-ci pour évaluer les dossiers de modification. (cf *Annexe 6, page 108*).

Le dossier de modification soumis aux autorités compétentes doit être constitué de [28] [29] [38] [43]:

- un formulaire de demande de modification dûment complété qui spécifie le type de procédure suivi (PC, PRM, PN) et le type de modification soumis (type IA, IB, II) (cf *Annexe 7, page 147*),
- une liste de vérification des conditions et documents provenant du guideline (cases cochées lorsque les conditions sont remplies et les documents fournis),
- la documentation nécessaire (conformément au guideline),
- la redevance préconisée pour le type de procédure, spécifique à chaque Etat membre,
- *pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les futures procédures décentralisées* : une liste des Etats membres concernés avec les dates de soumissions aux CMS et une confirmation du paiement de la redevance.

❖ Délais d'évaluation

➤ Modifications mineures de type IA

Ces modifications ne sont pas « évaluées », ce sont de simples notifications.

L'autorité compétente vérifie le bon positionnement, la documentation déposée et reconnaît la validité de la demande sous quatorze jours suivant sa réception. [28] [29] [38] [43]. Pour ce type de modification, il n'y a aucune interaction entre l'autorité compétente et le demandeur. La demande est acceptée ou refusée. En cas de refus, le titulaire doit déposer un nouveau dossier.

En procédure de reconnaissance mutuelle, les CMS n'interviennent pas, sauf pour confirmer qu'ils ont bien reçu tous les documents requis.

Les détails respectifs pour chacune des procédures (reconnaissance mutuelle et centralisée) sont présentés en *annexe 8 et 9, pages 158 et 159*.

➤ Modifications mineures de type IB

Les modifications de type IB doivent être notifiées par l'autorité compétente dans les 30 jours. Si, dans les 30 jours suivant l'accusé de réception de la demande, l'autorité compétente n'a pas adressé au titulaire un avis contraire, la modification notifiée est considérée comme acceptée. [28] [29].

Lorsque l'autorité compétente estime que la modification ne peut être acceptée, elle en informe le titulaire, en indiquant les raisons motivant son avis. Dans les 30 jours qui suivent la réception de l'avis, le titulaire peut modifier sa demande de manière à prendre en compte les raisons invoquées, l'autorité compétente doit alors rendre un avis dans les 30 jours. Si le titulaire ne modifie pas sa demande, celle-ci est refusée. [28] [29].

Dans le cas des procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle :

- Les CMS n'interviennent pas dans l'évaluation de la demande sauf dans les cas de modifications de la dénomination du produit (modification n°2) et de changement de taille d'emballage du produit fini (modifications n°41a2 ou n°41b) où leurs avis est nécessaire.
- Le titulaire ou un Etat membre concerné peuvent saisir le Comité des médicaments à usage humain dans les 10 jours qui suivent l'avis négatif. [28].

Les détails respectifs pour chacune des procédures (reconnaissance mutuelle et centralisée) sont présentés en *annexe 10 et 11, pages 160 et 161*.

1.2.2.2 Modifications majeures : types II

❖ Nature des modifications majeures

On entend par « modification d'importance majeure » de type II, une modification qui ne peut être considérée comme une modification d'importance mineure ou comme une extension de mise sur le marché. [28] [29].

Ainsi, sont considérées comme des modifications majeures de type II, toutes les modifications ne remplissant pas les conditions décrites dans l'annexe I des règlements et ne correspondant pas à une nouvelle demande (« extensions » de l'AMM) de l'annexe II des règlements. [28] [29] [43].

Prenons toujours comme exemple un changement de taille de lot pour un produit. Si les produits concernés sont des ampoules injectables (produit obligatoirement stérile), la modification est une *modification majeure de type II* car la condition 2 n'est pas respectée.

32. Changement de la taille du lot de produit fini	Conditions à remplir	Type
a) Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initiale du lot approuvée lors de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) 10 fois inférieure à la taille initiale	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c) Autres cas	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
Conditions		
1. Le changement n'affecte pas la reproductibilité et/ou la constance du produit. 2. Le changement concerne uniquement des formes pharmaceutiques orales à libération immédiate standard et des formes liquides non stériles. 3. Tout changement des méthodes de fabrication et/ou des contrôles en cours de fabrication doit résulter uniquement de la modification de la taille des lots, par exemple de l'utilisation d'équipements de taille différente. 4. Il existe une méthode de validation ou bien la validation de la production a été effectuée avec succès selon le protocole en vigueur avec au moins trois lots de la nouvelle taille proposée conformément aux lignes directrices applicables. 5. Le remplacement ne concerne pas un médicament contenant une substance active biologique. 6. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité. 7. Les études de stabilité appropriées réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée).		

Tableau III : modification n° 32 d'après les règlements (CE) n°1084/2003 et n°1085/2003 [28] [29]

❖ Documents requis

Le dossier de modification soumis aux autorités compétentes doit être constitué de [28] [29] [43] [48] :

- un formulaire de demande de modification dûment complété qui spécifie le type de procédure suivi (PC, PRM, PN) et le type de modification soumise (type IA, IB, II) (*cf Annexe 7, page 147*),
- la documentation nécessaire à l'évaluation de la Qualité, Sécurité et Efficacité,
- un rapport d'expert ou un module 2 modifié (Quality Overall Summary),
- la redevance préconisée pour le type de procédure, spécifique à chaque Etat membre,
- *pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les futures procédures décentralisées* : une liste des Etats membres concernés avec les dates de soumissions aux CMS et une confirmation du paiement de la redevance.

❖ Délais d'évaluation

Pour les procédures centralisées, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) rend un avis dans les 60 jours qui suivent le début de la procédure. [29].

Pour les procédures de reconnaissance mutuelle ou les futures décentralisées, l'Etat membre de référence élabore un rapport d'évaluation et un projet de décision dans les 60 jours. [28] [48].

Ce délai peut être :

- réduit en fonction de l'urgence de la question, en particulier pour des considérations relatives à la sécurité [28] [29] [48],
- porté à 90 jours pour des modifications concernant le changement ou l'ajout d'indications thérapeutiques [28] [29] [48].

Le CHMP ou l'Etat membre de référence peuvent demander au titulaire de fournir des renseignements complémentaires avant d'émettre un avis. La procédure est alors suspendue jusqu'à ce que ces renseignements supplémentaires aient été fournis. [28] [29] [48].

Pour les procédures centralisées, suite à l'avis du CHMP, l'Agence informe le titulaire et la commission de la décision. La Commission notifie au titulaire l'actualisation de l'Autorisation de Mise sur le Marché. [29].

Pour les procédures de reconnaissance mutuelle ou les futures décentralisées, l'Etat membre de référence (RMS) transmet son rapport aux Etats membres concernés (CMS). Ces derniers reconnaissent le projet de décision du RMS dans les 30 jours et le RMS informe le titulaire et les CMS de la décision finale. [28] [48].

Si, dans les 30 jours, une ou plusieurs autorités compétentes ne peuvent approuver la reconnaissance mutuelle du projet de décision du RMS, la procédure d'arbitrage est appliquée. [41].

Enfin, si la modification a été refusée, le titulaire a 10 jours pour saisir l'agence (EMEA) de cette question. [18] [38] [41].

Les détails pour chacune des procédures (reconnaissance mutuelle et centralisée) sont présentés en *annexe 12 et 13, pages 162 et 163*. [45] [46] [47].

1.2.2.3 Les demandes d'extension

❖ Nature des demandes d'extension

Les modifications suivantes nécessitent une demande d'extension [28] [29] :

➤ *Changements de la ou des substances actives:*

- remplacement de la ou des substances actives par un sel, un complexe d'esters ou un dérivé différent (avec la même fraction thérapeutique), si les caractéristiques d'efficacité/de sécurité ne présentent pas de différences significatives;
- remplacement de la substance active par un isomère ou un mélange d'isomères différents, remplacement d'un mélange par un isomère unique (par exemple, remplacement d'un racémique par un énantiomère unique), si les caractéristiques d'efficacité/de sécurité ne présentent pas de différences significatives;
- remplacement d'une substance biologique ou d'un produit issu de la biotechnologie par un autre de structure moléculaire légèrement différente; modification du vecteur utilisé pour produire l'antigène ou la matière d'origine, notamment une banque de nouvelles cellules mères provenant d'une source différente, si les caractéristiques d'efficacité/de sécurité ne présentent pas de différences significatives;
- utilisation d'un nouveau ligand ou mécanisme de couplage dans un médicament radiopharmaceutique;
- changement du solvant d'extraction ou du ratio substance végétale/préparation à base de celle-ci, si les caractéristiques d'efficacité/de sécurité ne présentent pas de différences significatives.

➤ *Changements du dosage, de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration:*

- changement de la biodisponibilité;
- changement de la pharmacocinétique, c'est-à-dire de la vitesse de libération;
- modification d'un dosage/d'une activité ou ajout d'un nouveau/d'une nouvelle;
- modification d'une forme pharmaceutique ou ajout d'une nouvelle;
- modification d'une voie d'administration ou ajout d'une nouvelle.

➤ *Autres changements apportés aux médicaments vétérinaires destinés à être administrés à des animaux producteurs d'aliments:*

Changement ou ajout d'espèces cibles.

Un guide édité par la Commission européenne permet de bien différencier ces extensions d'AMM des modifications. [38].

❖ Documents requis et délais

Les procédures de dépôt et les délais d'évaluation sont identiques à ceux des nouvelles demandes. [33] [38].

1.2.2.4 Mesures de restriction urgentes

Une mesure de restriction urgente est une modification provisoire des informations relatives aux produits rendue nécessaire par l'existence de nouvelles données sur la sécurité de l'utilisation du médicament. Ces modifications concernent plus particulièrement le résumé des caractéristiques du produit : les indications, la posologie, les contre-indications, les mises en garde, les espèces cibles et les périodes de retrait. [28] [29] [48].

Le titulaire peut, en cas de risque pour la santé humaine ou animale, prendre des mesures de restriction urgente. Il en informe immédiatement les autorités compétentes. En l'absence d'objection de celles-ci dans les 24 heures, les mesures de restrictions urgentes sont considérées comme acceptées. La demande de modification urgente est tout de même transmise à l'autorité compétente dans les 15 jours qui suivent l'introduction de cette mesure.

Les mesures de restrictions urgentes peuvent être imposées par les autorités compétentes ou la Commission. Le titulaire est également tenu de soumettre une demande de modification aux autorités compétentes dans les 15 jours. [28] [29] [48].

1.2.2.5 Tableau récapitulatif des procédures européennes pour la soumission de modifications

Type de variation	Procédure centralisée			Procédure de reconnaissance mutuelle Procédure décentralisée		
	IA	IB	II	IA	IB	II
Documents	Formulaire de demande de modification (format européen)			Formulaire de demande de modification (format européen)		
	documents préconisés par le guideline		Documents nécessaires à l'évaluation de la qualité, sécurité et efficacité	documents préconisés par le guideline		Documents nécessaires à l'évaluation de la qualité, sécurité et efficacité
	-	-	rapport d'expert et/ou module 2 corrigé	-	-	rapport d'expert et/ou module 2 corrigé
Autorité compétente intervenant dans l'évaluation	EMEA	CHMP de l'EMEA		RMS	RMS (+ CMS*)	RMS et CMS
Evaluation par des experts	Non. (recevabilité administrative)	Oui		Non. (recevabilité administrative)	Oui	
Délais	14 jours	30 jours (+30 jours si demande a été modifiée)	60 jours	14 jours	30 jours (+30 jours si demande a été modifiée)	60 jours (rapport du RMS) + 30 jours (reconnaissance du rapport par les CMS)
Notification par	la Commission européenne			les Autorités compétentes des Etats concernés		

* lorsque modification n° 1, 2, 41a2, 41b

Figure IV : Tableau récapitulatif (procédures de modifications du dossier d'AMM)

1.2.3 Au niveau national

Comme nous l'avons indiqué plus haut, le champ d'application des règlements européens se limite aux procédures centralisées, de reconnaissance mutuelle et les futures décentralisées.

Au niveau national, nous n'avons pas de réglementation précise sur les modifications. Les seules bases légales sont deux articles du Code de la Santé Publique :

➤ **Article L. 5121-8 :**

« Toute modification des éléments d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, quelle que soit son importance, doit être préalablement autorisée. »

➤ **Article R. 5121-37 :**

« Après délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, les méthodes de fabrication (...) sont modifiées en fonction des progrès scientifiques et techniques.

Le titulaire de l'autorisation soumet pour approbation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé les projets de ces modifications. A défaut de décision dans un délai de deux mois, ces modifications sont réputées approuvées . »

Depuis l'apparition des premiers règlements européens concernant les modifications en procédure de reconnaissance mutuelle ou centralisée (Règlements (CE) n°541/65 et 542/95), la France n'a jamais eu de transposition de ces textes pour une application au niveau des procédures nationales. Cependant, la France s'est toujours alignée sur ces règlements malgré l'absence de base légale.

De la même façon, avec l'apparition de ces nouveaux règlements (CE) n° 1084/2003 et 1085/2003, l'AFSSAPS a suivi les modalités de demandes de modification préconisées par ces textes. Lors de son évaluation des dossiers, elle se base également sur le « *guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications* » publié par la Commission européenne en ce qui concerne les documents à joindre aux modifications mineures.

Cette harmonisation des exigences nationales et européennes permet à l'AFSSAPS d'avoir une unité dans l'évaluation des modifications déposées soit dans le cadre des procédures européennes, soit dans le cadre de la procédure nationale. De la même façon, elle permet aux industriels d'avoir les mêmes modalités de dépôt et de constitution des dossiers pour leurs produits en procédure européenne ou en procédure nationale.

Un décret est en cours d'élaboration afin d'officialiser les positionnements de ces modifications et d'instaurer des délais d'évaluation pour chaque type de demande.

Ainsi, au niveau national, l'évaluation des dossiers (en procédure nationale) est effectuée comme résumé dans le tableau ci-dessous :

	Modifications mineures		Modifications majeures
	Type IA	Type IB	Type II
Contact avec industriels en cas de pièces manquantes ?	Non	Oui	Oui
Evaluation par des experts?	Non	Oui	Oui
Passage en groupe de travail?	Non	Seulement si avis négatif	Oui
Passage en Commission?	Non	Seulement si avis négatif	Oui
Constitution du dossier	Formulaire de demande de modification	Formulaire de demande de modification	Formulaire de demande de modification
	Documents requis par le guideline	Documents requis par le guideline	Documents nécessaires à l'évaluation de la qualité, la sécurité et l'efficacité
	-	-	Rapport d'expert
	Redevance	Redevance	Redevance
Avis possibles :			
- Avis favorable	Oui	Oui	Oui
- Mesure d'instruction	Non	Oui	Oui
- Avis défavorable	Oui	Oui	Oui

Tableau V : Tableau récapitulatif (évaluation des dossiers de modifications en France)

En groupe de travail, le dossier peut être jugé insuffisant sur certains points. Il est alors possible de mettre une mesure d'instruction sur ce produit. Des informations précises sont alors demandées au titulaire de l'AMM. Ce dernier a un an pour répondre.

Enfin, tout avis défavorable est précédé (pour les modifications de type IB et de type II) par une procédure contradictoire. Cette procédure contradictoire consiste à prévenir le titulaire que l'AFSSAPS a l'intention de refuser sa demande. Le titulaire a alors 15 jours pour émettre des commentaires. Si ces commentaires sont estimés insuffisants par les experts, la modification est refusée.

Suite à un refus, le demandeur peut faire un recours gracieux dans les deux mois. L'AFSSAPS aura ensuite deux mois pour répondre. Si l'avis est de nouveau défavorable, le demandeur a la possibilité de faire un recours contentieux auprès de la cours de justice. Ce dernier recours est possible seulement s'il a auparavant effectué un recours gracieux.

2 MATERIEL ET METHODES

L'étude statistique consiste à évaluer le nombre de dossiers et le type de modifications arrivant à l'AFSSAPS. Nous recherchons par cette étude à visualiser la progressive mise en place de la nouvelle réglementation européenne au niveau national et mettre en évidence le type de modifications posant le plus de problèmes aux industriels.

Pour rappel, cette réglementation est obligatoire pour les dossiers en procédures européennes mais n'est normalement pas destinée aux dossiers en procédure nationale. Cependant, l'AFSSAPS a pris le parti d'harmoniser les modalités de constitution des dossiers. L'AFSSAPS évalue donc les dossiers de modifications sur la base du « *guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications* ». Elle refuse les dossier sur cette même base mais ne s'appuie en fait sur aucun article du code de la santé publique.

L'étude est menée sur une période de 6 mois à compter du mois d'octobre 2003, date effective d'application de la nouvelle réglementation européenne. Elle concerne les dossiers de modifications de la partie pharmaceutique du dossier d'AMM reçus à l'unité modification de la DEMEB (Département de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques) de l'AFSSAPS. Les modifications thérapeutiques sont volontairement exclues de l'étude. De la même façon certaines modifications administratives comme le changement de dénomination et le changement de raison sociale/adresse du titulaire qui font l'objet d'une instruction particulière, les modifications concernant les produits d'origine biologique ne sont pas prises en compte dans l'étude. Enfin, seuls les dossiers de modification en procédure nationale sont concernés par l'étude.

Afin d'aborder le matériel et la méthode utilisés, il est nécessaire d'expliquer succinctement les actions effectuées à réception des dossiers dans l'unité Modifications de l'AFSSAPS.

Lorsqu'un dossier de modification est reçu dans l'unité, les étapes suivantes sont suivies :

- 1- Il est entré dans la « **base modification** ». Le code du produit, la date d'envoi du dossier par le titulaire, la date de réception du dossier, le type de modification (IA/IB/II) et l'intitulé de la modification sont saisis dans cette base. Si la modification est de type IB ou II, les experts chargés de l'évaluation sont indiqués.

- 2- Vérification de la recevabilité du dossier. Les points suivants sont vérifiés: le positionnement de la modification, la redevance jointe, la validité des documents joints (ex : dossier en 3 exemplaires, dernière version du CEP fournie...) et la présence d'un rapport d'expert (en cas de modification de type II).
- 3- Si le dossier est non recevable, un courrier de non recevabilité est envoyé. Le demandeur a alors 8 ou 15 jours (selon les cas) pour envoyer les pièces manquantes. Cette étape n'est possible que pour les dossiers de modification de type IB ou II. La modification de type IA étant acceptée ou refusée sans demande de complément.
- 4- La modification de type IA est évaluée en interne. Les modifications de types IB et II sont évaluées par des experts. Le passage en groupe de travail ou en commission d'AMM est décrit dans le *tableau V, page 42*.
- 5- Un courrier de notification est préparé par les évaluateurs. Ce courrier comprend le code du produit, la dénomination du médicament, la date de soumission du dossier, la date de réception au sein de l'unité, l'intitulé de la modification demandée et l'avis.
- 6- Lorsque le courrier est prêt, le cycle de signatures commence. Il est vérifié par l'évaluateur lui-même, par le responsable de l'unité des modifications et enfin, remis au responsable du département de l'évaluation de la qualité pharmaceutique pour signature.
- 7- Après signature, ce courrier est envoyé au laboratoire et une copie est archivée. Ces copies sont classées dans des classeurs par mois d'envoi de la notification et regroupées en fonction de l'avis émis : non-recevables, mesures d'instruction, procédures contradictoires, avis favorables et défavorables.

Ainsi le matériel utilisé est constitué par :

- les classeurs regroupant les courriers
- la « base modification »
- le « *guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications* »
- Microsoft Access
- Microsoft Excel

Afin de faciliter le décompte des dossiers, nous avons constitué sur Microsoft Access une base spéciale, que l'on nommera base « statistique modification ». La base se présente comme ci-dessous :

date d'envoi du courrier	16/10/2003
mois de réception du courrier	octobre
NL (code produit)	nl 25433
mois de notification	janvier

non positionné par rapport au guideline	<input type="checkbox"/>
Exploitant	<input type="checkbox"/>
Compléments	<input type="checkbox"/>

Type IA	<input type="checkbox"/>	Type IB	<input type="checkbox"/>	Type II	<input type="checkbox"/>
numéro modif	32	numéro modif		détail modif	
détail modif	32a	détail modif		non recevabilité	
modif liée		modif liée		détail non recevabilité	
détail modif liée		détail modif liée		mesure instruction	
non recevabilité	n	non recevabilité		acceptée	
détail non recevabilité		détail non recevabilité		clarification	
AF	n	mesure instruction			
refus car manque	redevance	acceptée			
détail refus		clarification			

Remarques	
-----------	--

Figure 1 : Base de données (Microsoft Access)

Chaque classeur regroupant les courriers a été passé en revue. Les courriers correspondants à des dossiers déposés entre octobre 2003 et mars 2004 en **procédure nationale** sont entrés dans la base « statistique modification ». Les dossiers en procédures de reconnaissance mutuelle étant exclus de l'étude.

Le temps d'évaluation par les experts n'étant pas négligeable, tout comme le cycle de signature, il est nécessaire de tenir compte de ce délai, il ne suffit pas de prendre les classeurs entre octobre et mars. Aussi, les courriers envoyés jusqu'en juillet ont été pris en compte dans l'étude.

De façon pratique, nous avons procédé de la manière suivante. Les courriers correspondant à des dossiers déposés entre octobre 2003 et mars 2004 sont saisis dans la base. A partir du courrier, nous entrons la date et le mois de la demande, le code du produit (numéro NL), le mois de la notification (c'est-à-dire le mois inscrit sur le classeur). Il est possible de savoir si le dossier a eu besoin d'être complété par l'apparition de plusieurs dates de soumission. Ces dates correspondent aux dates d'envoi par le titulaire de compléments exigés par l'AFSSAPS. Nous pouvons ainsi évaluer la qualité des dossiers soumis.

A l'aide de la « base modification », nous connaissons le type de modification demandé (IA, IB, II). Par contre, s'il est inscrit dans la base : modification de type I, cela signifie que la demande n'a pas été positionnée par rapport à la nouvelle réglementation.

Une fois le positionnement de la demande connu, nous retrouvons le numéro de la modification grâce à son intitulé et à l'aide du « *guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications* ».

Enfin, les cases finales peuvent être remplies au vu du type de courrier envoyé. Les courriers d'avis favorable, de non-recevabilité, de mesure d'instruction, d'avis défavorable et de procédure contradictoire sont différents.

Remarque : le NL et la date de soumission du dossier permettent de relier plusieurs courriers correspondant à une même demande (ex : courrier de non recevabilité, avis favorable). Cela permet d'éviter de comptabiliser deux fois une même demande.

Ainsi, les classeurs d'avis favorables et d'avis défavorables ont été entrés dans la base avant les autres types de courriers. Pour les non-recevabilité et les mesures d'instructions, avant d'être entrés dans la base, il a été vérifié que le dossier n'avait pas déjà été enregistré dans la base « statistique modification ». Dans le cas contraire, le précédent enregistrement a été complété.

Une fois toutes les données entrées dans la base, nous avons fait des requêtes avec Microsoft Access et les avons mises sous forme de figures à l'aide de Microsoft Excel.

3 RESULTATS

L'étude porte sur 2979 dossiers de modifications reçus entre octobre 2003 et mars 2004.

Les résultats de l'étude sont les suivants :

	nombre de dossiers reçus	%
Type IA	1528	51,3
Type IB	700	23,5
Type II	323	10,8
Exploitants	428	14,4
total	2979	100

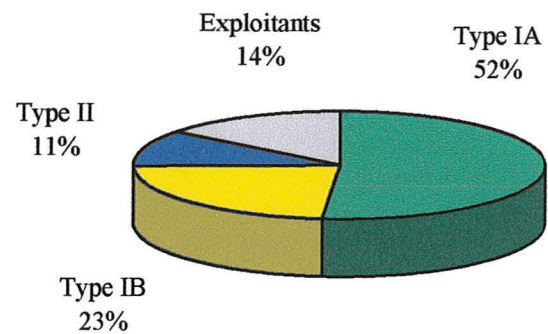


Figure 2 : Types de dossiers reçus sur la période de l'étude (6 mois)

	IA	IB	Total	%
administrative	483	-	483	21,7
sites fabrication	303	113	416	18,7
substance active/excipients	531	174	705	31,7
produit fini	208	400	608	27,3
dispositif d'administration	14	-	14	0,6

Modifications de type II :

- ajout de producteur avec DMF
- modification du conditionnement
- ajout site de production (produit stérile)
- ajout site de production avec modification de la taille de lot, du process, des méthodes de contrôle...
- changement de formule (excipients)
- élargissement des spécifications
- suppression d'un essai
- changement taille lot (produits stériles ou non standards)
- mise à jour du module 3
- etc...

Tableau VI : Types de modifications déposés sur la période de l'étude (6 mois)

	MI	Refus	AF
IA	8	321	1207
IB	48	10	657
II	61	-	255

MI : Mesure d'instruction
AF : Avis Favorable

Tableau VII : Avis émis sur la période de l'étude (6 mois)

	compléments	nombre de dossiers reçus	dossiers ayant nécessité des compléments (%)
IA	519	1528	34,0
IB	258	700	36,9
II	184	323	57,0

Les compléments comprennent les documents envoyés suite à un courrier de non recevabilité, un appel ou une mesure d'instruction

Tableau VIII : Proportion des dossiers nécessitant des informations complémentaires

	IA	IB	II	Exploitant	Total/mois
octobre	376	263	128	11	778
novembre	140	64	43	16	263
décembre	335	118	53	297	803
janvier	159	80	28	45	312
février	287	79	36	42	444
mars	231	95	35	17	378

Tableau IX: Nombre de dossiers déposés par mois

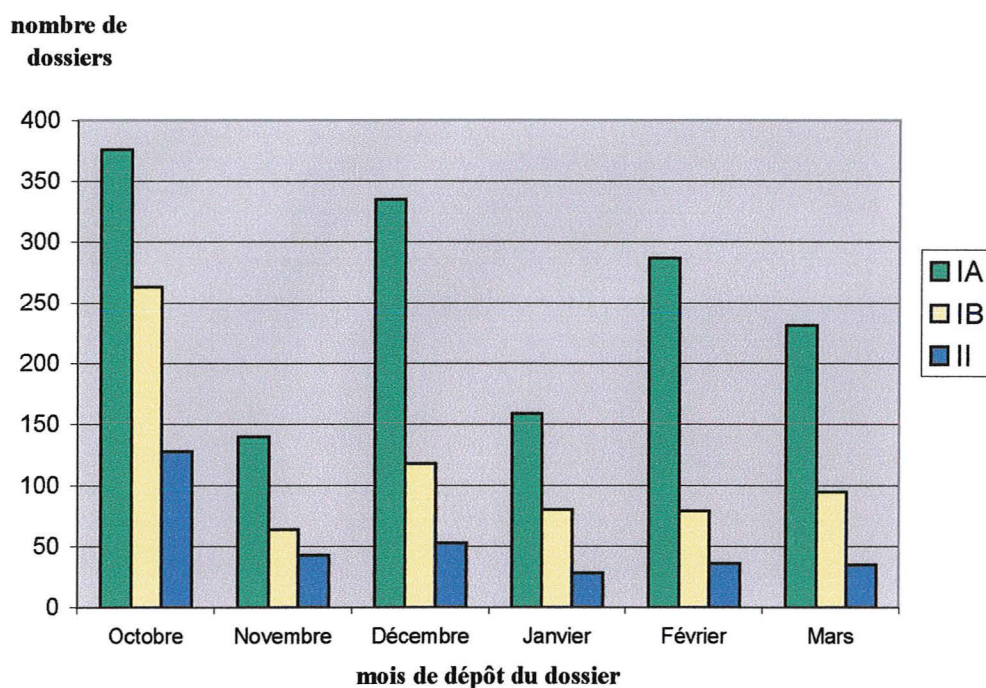


Figure 3 : Types de dossiers déposés par mois

% par rapport au nombre de dossiers déposés	non recevabilité	non positionnés par rapport au guideline	compléments
octobre	38,5	30,8	43,4
novembre	4,5	1,2	42,1
décembre	3,2	0,0	54,7
janvier	0,7	0,7	34,5
février	5,2	1,7	9,0
mars	3,9	0,0	12,2

Principales raisons de non recevabilité * :

- dossier à positionner par rapport au guideline (10%)
- documentation distincte par modification (23%)
- rapport d'expert (5%)
- redevances pour la modification n°25 (9%)

(* pourcentage par rapport au nombre de non recevabilité envoyé)

Tableau X : Evolution de la qualité générale des dossiers déposés

<i>% par rapport au nombre de IA déposés</i>	non recevabilité	compléments	refus
octobre	38,6	41,0	5,1
novembre	2,9	23,6	12,9
décembre	1,2	55,5	5,7
janvier	0,6	25,2	30,8
février	0,0	26,1	39,7
mars	4,3	12,1	44,2

Tableau XI : Mise en place progressive de la réglementation pour les types IA

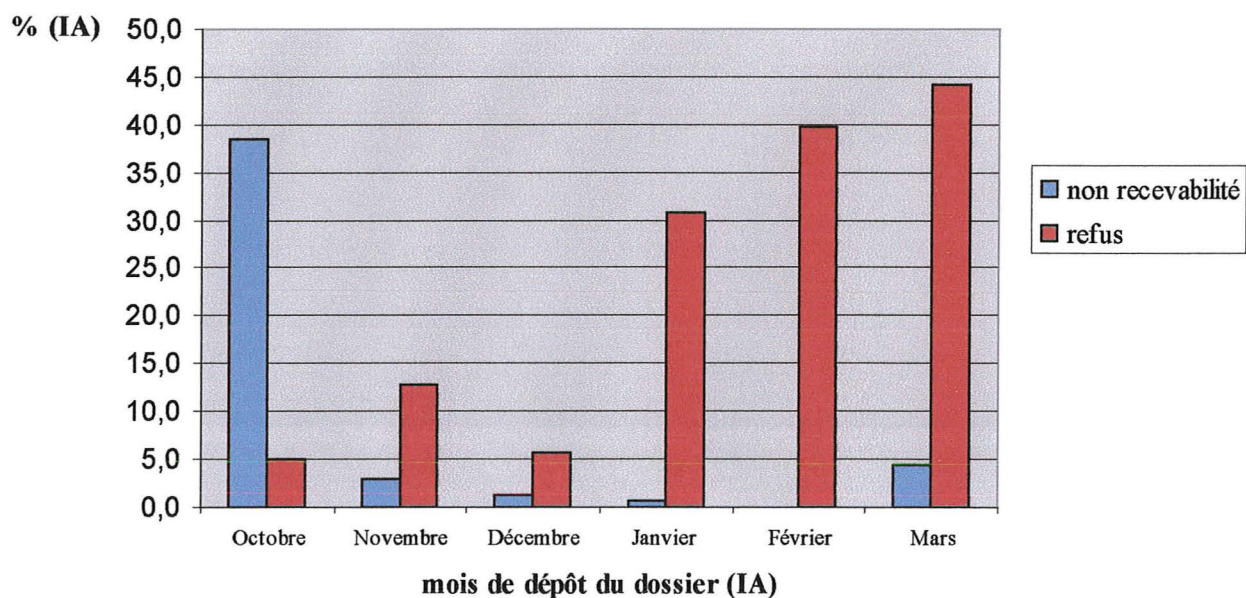


Figure 4 : Dossiers de type IA : non recevabilité et refus

numéro de la modification	nombre dossiers déposés	nombre compléments	dossiers ayant nécessité un complément (%)
n° 4	45	5	11,1
n° 5	254	106	41,7
n° 7 *	150	76	50,7
n° 8	148	86	58,1
n° 9	23	7	30,4
n° 12	20	3	15,0
n° 13	35	10	28,6
n° 15	267	44	16,5
n° 25	22	18	81,8
n° 32	75	35	46,7
n° 33	40	16	40,0
n° 37	18	9	50,0
n° 38	90	30	33,3
n° 39	15	3	20,0
n° 41	15	3	20,0

- Ne sont conservés dans ce tableau que les modifications reçues en nombre supérieur à 15

- Le mois d'octobre n'est pas pris en compte afin de supprimer les compléments demandés pour se positionner par rapport au guideline

- Les compléments comprennent les documents envoyés suite à un courrier de non recevabilité, un appel ou une mesure d'instruction

* pour la modification n° 7C (type IB), 56% des dossiers ont besoin d'être complétés.

Tableau XII : Types de modifications reçues/compléments demandés (novembre à mars)

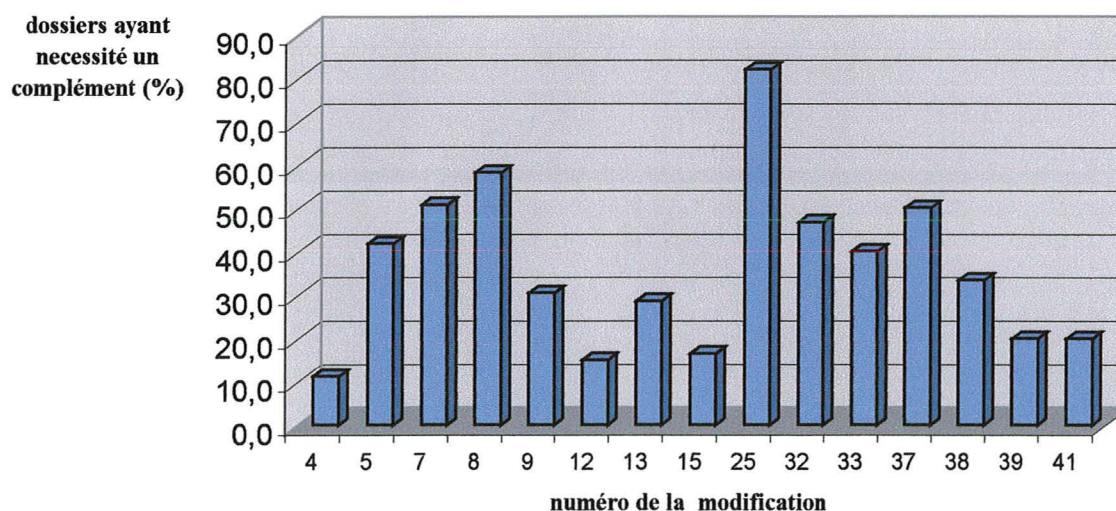


Figure 5 : Types de modifications ayant nécessité des compléments

numéro de la modification	nombre reçu	nombre IA refusés	% refusé
n° 5	377	23	6,1
n° 7 et 8	262	18	6,9
n° 9	41	4	9,8
n° 12	19	3	15,8
n° 15	318	153	48,1
n° 25	109	83	76,1
n° 29	21	8	38,1
n° 32	100	6	6,0
n° 38	29	8	27,6
n° 43	15	9	60,0

* Seules les modifications reçues en nombre supérieur à 15 sont retenues dans ce tableau

* Les modifications n°7 et n°8 sont souvent liées, nous les fusionnerons donc dans l'étude

Tableau XIII: Proportion des types IA refusés

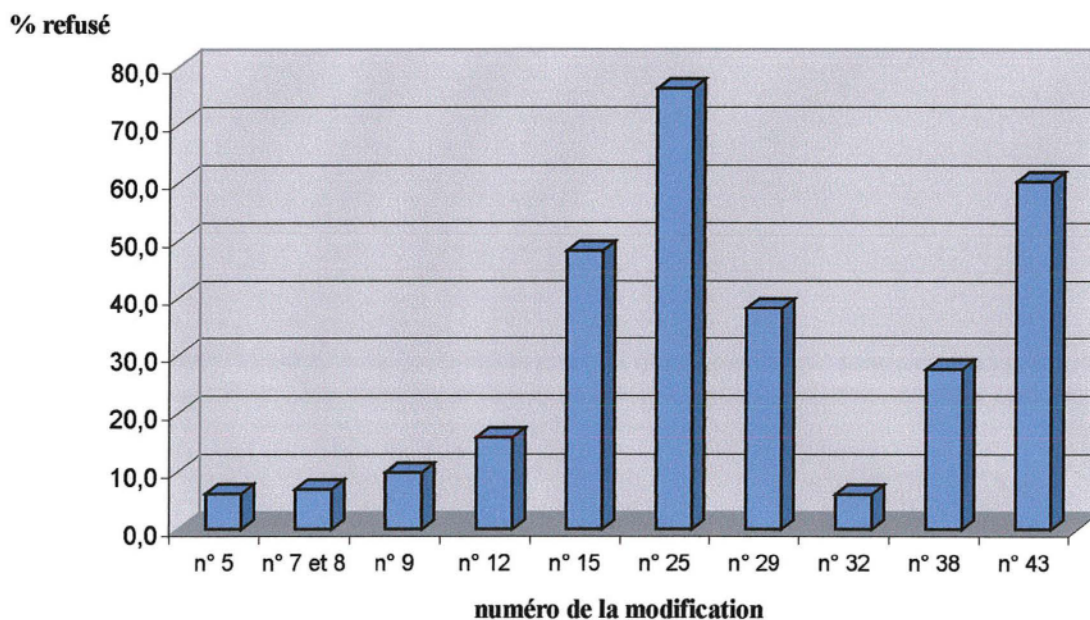


Figure 6: Représentation graphique des modifications IA refusées

numéro modification	cause refus	% de refus *
n° 5	documentation insuffisante	34,8
	redevance	87,0
n° 7 et 8	documentation insuffisante	50,0
	redevance	83,0
n° 9	redevance	100,0
n° 12	positionnement	66,7
	documentation insuffisante	33,3
n° 15	documentation insuffisante	66,0
	redevance	19,6
	positionnement	23,5
n° 25	documentation insuffisante	6,0
	redevance	95,2
n° 29	positionnement	100,0
n° 32	documentation insuffisante	33,3
	positionnement	66,7
n° 38	positionnement	100,0
n° 43	documentation insuffisante	100,0

Certains dossiers peuvent être refusés pour plusieurs causes c'est pour cela que le cumul des refus pour une modification peut dépasser 100%

* % refus = % de refus dû à cette cause

Tableau XIV : Cause de refus des modifications IA

4 DISCUSSION

L'étude statistique prend en compte 2979 dossiers de modifications, reçus entre octobre 2003 et mars 2004.

Cette étude est pertinente pour étudier les dossiers de modifications de type IA reçus mais ne suffit pas pour étudier les modifications de type IB et de type II. En effet, le dernier mois de dépôt des dossiers pris en compte est le mois de mars et le dernier mois de notification pris en compte est le mois de juillet. Ainsi, une période de 4 mois est laissée pour l'évaluation et la notification. Or, les dossiers de type II sont des dossiers majeurs, le temps d'évaluation du dossier n'est pas négligeable, il doit ensuite passer en groupe de travail puis en Commission d'AMM, enfin l'avis doit être notifié. Les notifications sont rarement effectuées en quatre mois. De plus, pour les dossiers de types IB ou II, lorsque le dossier n'est pas recevable (mauvais positionnement, redevance insuffisante, documentation non valable...), le dossier n'est pas instruit au delà, jusqu'à ce que les pièces manquantes soient apportées. Enfin, suite à l'évaluation, le dossier peut être jugé insuffisant. L'AFSSAPS met alors une mesure d'instruction sur le dossier et laisse un an au titulaire pour compléter son dossier. Ainsi, la notification de l'avis définitif de dossiers de types IB et II peut prendre plus d'un an et la période couverte par l'étude n'est pas suffisante pour les prendre en compte. Nous pouvons aisément le constater en regardant le nombre de dossiers déposés par mois (tableau IX). Les modifications de type II prises en compte dans l'étude diminuent d'une façon générale d'octobre 2003 à mars 2004.

Afin de prendre en compte tous les dossiers, il aurait fallu couvrir une période de notification de plus d'un an, voire de deux ans.

Nous pouvons en revanche exploiter cette étude pour les dossiers de modifications de type IA, nouvelle classe de modification introduite par les règlements européens en octobre 2003. En effet ces dossiers ne sont pas évalués par des experts et ne peuvent être complétés par le titulaire. Le dossier est soit accepté, soit refusé. Ainsi, en quatre mois les derniers dossiers de modifications IA ont dû être notifiés et pris en compte dans l'étude.

Ces dossiers de modifications mineures (IA) sont justement les plus intéressants à étudier. En effet, les dossiers de modifications de type IB et de type II, diffèrent peu des modifications de type I et II de l'ancienne réglementation et sont instruits de la même façon. C'est la nouvelle classe de modifications IA qui pose le plus de problèmes aux industriels puisque la demande est soit acceptée, soit refusée. Contrairement aux autres types de modifications, le titulaire ne peut compléter le dossier pour obtenir un avis favorable, le dossier doit être complet dès le dépôt. Ainsi, le nombre d'avis négatifs a augmenté avec la mise en place de ces règlements.

Les modifications de types IA sont donc de bons indicateurs pour apprécier la progressive mise en place de la nouvelle réglementation européenne par l'AFSSAPS. Nous étudierons ensuite les modifications mineures posant le plus de problèmes aux industriels et nous conclurons quant à l'apport de la nouvelle réglementation européenne.

- **Généralités sur les dossiers reçus**

Nous pouvons aisément remarquer que les dossiers de modifications mineures de types IA et IB représentent plus de 70% des dossiers déposés (figure 2). Ainsi, la majorité des modifications que peuvent avoir à déclarer les industriels sont répertoriées dans les règlements, et la constitution des dossiers est facilitée par des recommandations publiées dans un guideline (« *guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications* »). En revanche, les changements concernant les exploitants ne sont pas répertoriés dans ces textes car la notion d'exploitant est uniquement française et n'existe pas dans les autres pays d'Europe.

D'une façon générale, les dossiers de type IA constituent une grande proportion (51,3%) des dossiers déposés (figures 2, 3 et tableau IX). Même en prenant en compte les dossiers IB et II non inclus dans l'étude, cette tendance ne serait pas inversée. Tous les dossiers reçus au mois d'octobre peuvent être considérés comme inclus dans l'étude et la figure 3 montre bien la prédominance des dossiers de type IA.

La majorité des modifications concernent le médicament en lui même : le procédé de fabrication, les méthodes de contrôles, les matières premières utilisées, etc.. (tableau VI). Le titulaire de l'AMM est en effet tenu de mettre à jour les techniques utilisées afin de prendre en compte les progrès scientifiques et le dossier d'AMM doit être le reflet exact de ce qui est fait en fabrication. [14] [23] [27] [31].

Les autres modifications sont pour un grand nombre d'ordre administratif, elles représentent 20% des dossiers reçus (tableau VI). A cela s'ajoute les changements concernant les exploitants : 14% des modifications reçues (figure 2). Ces modifications sont les conséquences du marché, des fusions, des fermetures de sites ou correspondent à des adaptations au volume des ventes, etc...Elles sont donc très dépendantes de l'actualité et variables en fonction des mois : les changements concernant l'exploitant peuvent varier entre 11 et 297 selon les mois (tableau IX) tout comme les modifications (ajout, suppression, remplacement) de sites de fabrication.

- **Qualité des dossiers reçus**

Un grand nombre de dossiers arrivant à l'AFSSAPS nécessitent des compléments :

- 57% des dossiers de modification de type II doivent être complétés, que ce soit au niveau de la recevabilité que du contenu du dossier.
- plus de 36% des dossiers de type IB s'avèrent insuffisants tels que déposés (tableau VIII).

Ces pourcentages sont inférieurs à la réalité car les dossiers de modifications de type IB et II non compris dans l'étude sont des dossiers en attente de compléments et ils augmenteraient ces chiffres.

Les compléments reçus pour les modifications de type IA sont élevés car lors de la mise en place des nouveaux règlements, les premiers dossiers insuffisants n'étaient pas immédiatement refusés. Nous verrons cette mise en place plus loin.

D'une façon générale, sur le tableau X, nous constatons que le nombre de non recevabilité et le nombre de dossiers nécessitant des compléments diminue dans le temps. Mais ces chiffres sont à relativiser car un nombre non négligeable de dossiers nécessitant des compléments ne sont pas pris en compte dans l'étude.

Nous notons que le nombre de dossiers de modifications (IA, IB, II) déposés en octobre est bien supérieur à celui des autres mois (tableau IX et figure 3). Cela s'explique par l'appréhension des industriels envers ces nouveaux textes et leur volonté de déposer leurs modifications avant que ne s'applique cette nouvelle réglementation. Ainsi, un grand nombre de dossiers ne sont pas correctement positionnés par rapport au nouveau guideline : plus de 30% des dossiers (tableau X).

- **Mise en place de la nouvelle réglementation à l'AFSSAPS**

Comme nous l'avons dit précédemment, afin de faciliter et harmoniser les procédures de dépôt des dossiers de modifications, l'AFSSAPS se base sur les règlements européens pour évaluer les dossiers. Cette réglementation européenne est obligatoire depuis octobre 2003.

Les trois premiers mois qui suivirent cette réglementation (octobre à décembre) ont constitué une période de transition pour l'AFSSAPS, les dossiers étaient peu refusés (tableau XI).

En effet, l'interprétation de ces textes n'était pas toujours évidente, certaines conditions à remplir étaient peu claires et la documentation peu explicite. Ainsi, l'AFSSAPS a effectué durant cette période sa propre interprétation et constitué ses propres exigences.

De plus, n'étant normalement pas applicable au niveau national, la nouvelle réglementation a été imposée progressivement aux industriels. Les premiers mois, les dossiers non positionnés par rapport au guideline ou incomplets au vu de la nouvelle réglementation n'étaient pas immédiatement refusés, d'où un pourcentage important de non recevabilité en octobre (38,6%) (tableau XI). L'AFSSAPS envoyait des courriers de non recevabilité aux industriels afin qu'ils complètent leurs dossiers et les informait par la même occasion que la nouvelle réglementation européenne était appliquée au niveau national.

Une fois que les industriels furent au courant de la position de l'agence française, l'AFSSAPS est devenue de plus en plus stricte :

- les compléments demandés ont diminué de moitié : de 41% en octobre à 25% en janvier (nous observons un pic en décembre car le nombre de modifications concernant l'exploitant a augmenté, or des compléments sont très souvent demandés pour ce type de modification),
- le nombre de modifications refusées a augmenté. A partir de janvier, le pourcentage de refus dépasse 30% alors qu'il était de 5% en octobre et décembre (figure 4).

L'AFSSAPS se base sur le « *guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications* » pour refuser les dossiers. Par contre s'il manque un document non requis par le guideline, le complément est demandé par courrier ou par téléphone, le dossier n'est donc pas refusé d'emblée. Plus de 10% des dossiers sont dans ces cas là (tableau XI).

- **Les modifications posant le plus de difficultés aux industriels :**

Par le tableau XII et la figure 5, nous pouvons apprécier les types de modifications (IA et IB) qui ont généralement besoin de compléments.

Ces compléments peuvent être :

- réglementaires afin que le dossier soit recevable (modifications de type IB),
- techniques, scientifiques suite à une mesure d'instruction prononcée lors de l'évaluation par l'expert (modifications de type IB),
- des informations non demandées par le guideline mais que l'AFSSAPS exige pour l'évaluation du dossier (modifications de type IA).

Attention, l'étude de ces compléments prend en compte les dossiers reçus dans la période de novembre à mars. Aussi, la période de transition (novembre, décembre) est incluse dans l'étude et les compléments demandés durant cette période auraient pu constituer des motifs de refus dans les mois qui suivent. Elle permet cependant d'apprécier d'une façon générale les modifications délicates. Nous nous attacherons essentiellement aux modifications de types IA.

Le tableau XIII et la figure 6 nous indiquent que les 3 principales modifications mineures de type IA refusées sont :

- la modification n° 25 « changement en vue de se conformer à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée nationale d'un Etat membre » (76% des dossiers présentés ont été refusés)
- la modification n° 43 « ajout, remplacement ou suppression d'un dispositif d'administration » (60% des dossiers ont été refusés)
- et la modification n° 15 « présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne » (48% des dossiers ont été refusés)

Nous allons à présent détailler les principales modifications de type IA posant des problèmes aux industriels, en nous attachant aux exigences de l'AFSSAPS.

➤ **Modification n° 5 : changement du nom et/ou d'adresse du fabricant de produit fini**

41% des dossiers nécessitent d'être complétés (tableau XII et figure 5) et 6% des dossiers déposés sont refusés (tableau XIII et figure 6).

- La principale cause de refus est l'absence de redevance : 87% des refus (tableau XIV).
- 34,8% des refus est dû à une documentation insuffisante (tableau XIV).

○ *Les exigences de l'AFSSAPS :*

- Les conditions citées dans le « *guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications* » doivent être respectées.
- La documentation détaillée dans le guideline doit être fournie. L'AFSSAPS demande en particulier le formulaire de demande de modification et l'autorisation d'ouverture de l'établissement (AOE). Il se peut que la nouvelle AOE prenant en compte le changement de raison sociale ne soit pas encore disponible. Dans ce cas, le titulaire joint la lettre émanant de l'inspection prenant en compte le changement de raison sociale à l'ancienne autorisation d'ouverture du site.
- Le nombre adéquat de redevances doit être versé.
- Les activités exactes du site doivent être précisées (production, conditionnement, contrôle, libération des lots).

○ *Les principales lacunes des dossiers et attitude de l'AFSSAPS :*

Erreurs/oublis des Industriels	Attitude de l'AFSSAPS
Une seule demande de modification avec une seule redevance pour plusieurs spécialités	demande refusée
L'AOE n'est pas fournie, seul le courrier de l'inspection prenant en compte le changement de raison sociale est transmis	appel
Ni l'AOE, ni la lettre de l'inspection régularisant la raison sociale du site n'est fournie.	demande refusée
Les activités du site ne sont pas précisées	appel

Tableau XV : modification n°5 – principales lacunes des dossiers et attitude de l'AFSSAPS

➤ **Modification n° 7 et 8 : ajout/remplacement d'un site de fabrication de produit fini**

Plus de 50% des dossiers déposés nécessitent des compléments (tableau XII et figure 5). Ce sont les modifications nécessitant le plus de compléments. Pour rappel, la modification n° 8 est une modification de type IA et la modification n° 7 peut être soit une IA (n° 7a et n° 7b), soit une IB (n° 7c).

Pour les modifications n° 7 et 8 de types IA, 7% des dossiers sont refusés (tableau XIII et figure 6) :

- 83% des refus sont dus à l'absence du nombre adéquat de redevances (tableau XIV).
- 50% des dossier refusés avaient une documentation insuffisante.

○ *Les exigences de l'AFSSAPS :*

Les exigences sont semblables à celles de la modification n° 5 :

- Les conditions citées dans le « *guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications* » doivent être respectées.
- La documentation détaillée dans le guideline doit être fournie : l'autorisation d'ouverture de l'établissement la plus récente possible autorisant les activités revendiquées pour ce site.
- Le nombre adéquat de redevances doit être versé.
- Les modifications peuvent être liées lorsque le site ajouté pour les diverses activités (production, contrôle, libération des lots) est le même. Ainsi, le même site demandé pour le contrôle et le conditionnement peut faire l'objet de modifications liées. A l'inverse, l'ajout d'un site pour le contrôle et d'un autre site pour le conditionnement sont des modifications indépendantes.
- Lorsque l'ajout d'un site de fabrication (étapes de production et de conditionnement primaire au minimum réalisées sur le site demandé) concerne un produit stérile, on est dans le cas d'une modification de type II.

o *Les principales lacunes des dossiers et attitude de l'AFSSAPS :*

Erreurs/oublis des Industriels	Attitude de l'AFSSAPS	
	modification n°7 (excepté n° 7c) + n° 8	modification n° 7c
Une seule demande de modification avec une seule redevance pour plusieurs spécialités	demande refusée	non recevabilité
Absence d'AOE	demande refusée	non recevabilité
Ajout de deux sites différents par la même demande (liaison des deux modifications)	demande refusée	non recevabilité
Positionnement IB (n°7c): ajout d'un site de production pour des produits injectables	-	non recevabilité
AOE ne permet pas d'effectuer les activités revendiquées	demande refusée	non recevabilité

Tableau XVI : modification n°7-8 – principales lacunes des dossiers et attitude de l'AFSSAPS

➤ **Modification n° 9 : suppression d'un site de fabrication du produit fini**

Environ 10% des dossiers déposés sont refusés (tableau XIII et figure 6). Pourtant, cette modification ne demande pas de documents spécifiques. Seuls le formulaire de demande de modification et la redevance adéquate sont requis.

Tous les refus sont dus à l'absence de redevance (tableau XIV) car les industriels oublient bien souvent que la suppression d'un site se fait pour une spécialité pharmaceutique.

➤ **Modification n° 12 et 37 : changement des spécifications d'une substance active ou du produit fini**

15% des dossiers de modifications n° 12 ont été refusés (tableau XIII et figure 6). Les refus étaient dus au positionnement (67%) et à une documentation insuffisante (33%) (tableau XIV). De la même façon, 50% des dossiers de modification n° 37 ont eu besoin d'être complétés.

Les erreurs de positionnement les plus courantes sont les suivantes :

- une demande d'élargissement des normes d'acceptation pour un paramètre correspond à une modification de type II
- la suppression d'un test est également une modification de type II.

La documentation manquante est généralement :

- un tableau comparatif des spécifications actuelles et proposées
- la partie 3.2.S amendée comme le demande le guideline avec notamment des bulletins d'analyse conformes à la nouvelle spécification.

➤ **Modification n° 15 : présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne**

16,5% des dossiers déposés ont nécessité un complément (tableau XII et figure 5) et 48% des dossiers ont été refusés (tableau XIII et figure 6). Cette modification est l'une des trois modifications posant le plus de difficultés aux industriels (figure 6).

Les refus ont été dus à :

- une documentation insuffisante pour 66% des dossiers,
- une redevance insuffisante pour la modification demandée pour 19% des dossiers,
- un mauvais positionnement pour 23% des dossiers (tableau XIV).

○ *Les exigences de l'AFSSAPS :*

. La documentation :

- Les conditions citées dans le « *guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications* » doivent être respectées.
- La documentation détaillée dans le guideline doit être fournie
- L'encadré d'accès au CEP doit être dûment rempli par le producteur en indiquant le titulaire autorisé à utiliser le CEP et les spécialités pharmaceutiques pour lesquelles il peut être utilisé.
- Des résultats chiffrés correspondant au CEP et à ses éventuelles annexes doivent systématiquement être fournis sur au moins 3 lots de principes actifs produits par le producteur concerné,
- La nature de la modification qui a conduit à la révision du CEP doit être précisée (si la modification déposée concerne la présentation d'un CEP révisé)
- Dans le cas où le CEP vient remplacer le DMF du producteur, une lettre attestant que la période de re-contrôle de la matière première est inchangée doit être jointe.
- Tout test effectué en plus de ceux préconisés par le CEP doit être justifié.
- L'ajout de plusieurs producteurs par le même CEP ou la présentation du CEP révisé pour plusieurs producteurs doivent faire l'objet d'autant de modifications que le nombre de producteurs concernés.

. Le positionnement :

- La présentation de données de stabilité afin de revendiquer une périodicité de contrôle de la substance active n'est pas possible dans le cadre de cette modification car la condition 3 ne serait pas respectée, sauf si cette période de re-contrôle avait été acceptée initialement pour ce producteur. Pour obtenir une période de re-contrôle, une demande de modification n°17 doit être faite séparément ou l'ensemble du dossier doit être positionné en modification de type II.
- Si le CEP présenté pour ajouter un nouveau producteur présente des tests additionnels différents des CEP de producteurs initialement autorisés, nous sommes dans le cas d'une modification de type II car la condition 2 n'est pas remplie.

. La redevance :

- L'ajout de plusieurs producteurs par le même CEP ou la présentation du CEP révisé pour plusieurs producteurs doivent faire l'objet d'autant de modifications que le nombre de producteurs concernés.

Le tableau XVII page suivante récapitule les différentes lacunes des dossiers et l'attitude de l'AFSSAPS face à ces dossiers.

o *Les principales lacunes des dossiers et attitude de l'AFSSAPS :*

Erreurs/oublis des Industriels	Attitude de l'AFSSAPS
L'encadré d'accès au CEP n'est pas complété	appel
Les bulletins d'analyses ne sont pas fournis	demande refusée
Les résultats d'analyses ne sont pas chiffrés, seule la mention « conforme » apparaît	demande refusée
Les lots de substance active contrôlés ne proviennent pas du producteur concerné par la modification ou l'origine des lots n'est pas indiquée	demande refusée
Des données de stabilité sont fournies afin de revendiquer une périodicité de contrôle	demande refusée
Le CEP présenté a des tests additionnels différents de celui déjà agréé pour ce produit	demande refusée
La nature de la modification qui a conduit à la révision n'est pas précisée	appel
Le CEP présenté n'est plus d'actualité, une version révisée ayant été obtenu par le producteur entre temps	<ul style="list-style-type: none"> - modification acceptée mais rappel qu'une nouvelle version du CEP existe et doit être déposée - modification refusée si la révision a eu lieu avant la date de dépôt du dossier
Une seule modification est demandée lorsque le CEP concerne plusieurs producteurs	demande refusée

Tableau XVII : modification n°15 – lacune des dossiers et attitude de l'AFSSAPS

➤ **Modification n° 25 : mise en conformité à la pharmacopée**

Cette modification peut être une modification de type IA ou de type IB selon la monographie de contrôle actuelle de la substance (substance active ou excipient). Si la substance est contrôlée par des méthodes internes sans référence à une pharmacopée nationale d'un Etat membre ou à la pharmacopée européenne, la mise en conformité à une des pharmacopées (nationale ou européenne) est une modification de type IB. Par contre, si la substance est contrôlée selon une des deux pharmacopées (nationale ou européenne), sa mise en conformité à la pharmacopée nationale révisée ou à la pharmacopée européenne en vigueur est une modification de type IA.

80% des dossiers de modifications ont nécessité des compléments (tableau XII et figure 5) et 76% des dossiers IA ont été refusés (tableau XIII et la figure 6). Cette modification est celle qui a posé le plus de problème aux industriels sur cette période de 6 mois (figure 6). Les dossiers ayant nécessité des compléments sont en majeure partie des dossiers de type IB car les dossiers IA auraient été refusés immédiatement. Les compléments demandés pour ces dossiers correspondent aux causes de refus des dossiers de type IA.

La plupart des refus (95,2% des refus) sont dus à une redevance insuffisante (tableau XIV). Une petite minorité est due à une documentation insuffisante (6%). Et depuis quelques mois (hors période d'étude) apparaît des problèmes de positionnement.

Avant les nouveaux règlements européens, les industriels ne payaient pas pour la mise en conformité des principes actifs et des excipients à la pharmacopée nationale ou européenne. Depuis les nouveaux règlements, l'AFSSAPS a demandé une redevance par substance mise en conformité à la pharmacopée. Les industriels ne joignaient aucune redevance à leur dossier ou ne payait qu'une fois pour la mise en conformité de plusieurs substances, ce qui a entraîné un grand nombre de refus des modifications IA et de non recevabilité pour les modifications IB.

Ce problème de redevance n'est plus d'actualité depuis la sortie du décret n° 2004-651 du 2 juillet 2004, relatif aux redevances. Ce décret exonère les industriels de redevance lorsqu'il s'agit d'une modification afin de mettre en conformité une substance à une pharmacopée révisée.

La deuxième cause de refus est l'absence de tableau récapitulatif des spécifications actuelles et proposées. Souvent, les industriels estiment que l'AFSSAPS possède les pharmacopées en vigueur et les anciennes et peut donc retrouver les spécifications de la substance. Cependant, ce tableau récapitulatif est demandé sur le guideline, l'AFSSAPS refuse donc les modifications IA ne présentant pas cette documentation.

Enfin, des erreurs de positionnement apparaissent qui sont également des causes de refus de modifications mineures et des causes de non recevabilité pour les modifications IB. Les industriels assimilent souvent la pharmacopée américaine (USP) à une pharmacopée nationale. Or, toute modification afin de conformer une substance précédemment contrôlée par l'USP à la pharmacopée européenne est une modification de type IB n° 25a (et non de type IA) puisque l'USP n'est ni la pharmacopée européenne, ni considérée comme une pharmacopée nationale d'un Etat européen.

➤ **Modification n° 32 : changement de la taille de lot du produit fini**

Plus de 45% des dossiers déposés ont nécessité des compléments (tableau XII et figure 5).

Pour rappel, la modification n° 32 peut être une modification de type IA (n° 32a et 32b) ou de type IB (n° 32c). Ces compléments peuvent être des non recevabilité ou des mesures d'instruction après évaluation pour les types IB ou des non recevabilité de modifications IA pendant la période de transition.

Par ailleurs, 6% des dossiers IA concernant le changement de taille de lot ont été refusés (tableau XIII et figure 6). La plupart des refus sont dus à un mauvais positionnement (66,7%), pour les autres la documentation était insuffisante (33,3%) (tableau XIV). Depuis quelques mois (hors période d'étude), l'AFSSAPS devient encore plus stricte et des dossiers ont été refusés pour cause de redevances insuffisantes.

o *Les exigences de l'AFSSAPS :*

. *La documentation :*

- Les conditions citées dans le « *guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications* » doivent être respectées.
- Mise à jour de la partie 3.2.P avec notamment la nouvelle formule du lot, le processus de fabrication sous forme de schéma.
- Le protocole de validation de la nouvelle taille de lot ou le numéro des lots utilisés en validation (le nombre de lots utilisés pour la validation doit être supérieur à 3).

. *Le positionnement :*

- Les produits stériles (injectables), les formes orales à libération modifiée (comprimés LP), les autres formes (suppositoires, crèmes, etc...) n'entrent pas dans le cadre de la modification 32 puisque la condition 2 n'est pas respectée, elles doivent faire l'objet d'une demande de modification de type II.

. *La redevance :*

- L'ajout de deux tailles de lot doit faire l'objet de deux demandes de modification.
- L'ajout d'un intervalle de taille de lot pour les formes solides n'est plus accepté et chaque taille de lot doit être revendiquée par une modification.

Erreurs/oublis des Industriels	Attitude de l'AFSSAPS	
Absence de la nouvelle formule et du schéma de fabrication	demande refusée (32a ou 32b)	Mesure d'instruction (32c)
Absence du protocole de validation et du nombre de lots utilisés en validation	demande refusée (32a ou 32b)	Mesure d'instruction (32c)
Une seule demande pour l'ajout de deux tailles de lot	demande refusée (32a ou 32b)	non recevabilité (32c)
Ajout d'un intervalle de taille de lot	demande refusée (32a ou 32b)	non recevabilité (32c)
Produits concernés ne remplissent pas la condition 2	demande refusée: dossier à repositionner en type II	non recevabilité (32c)

Tableau XVIII : modification n°32 – lacunes des dossiers et attitude de l'AFSSAPS

➤ **Modification n° 38 : changement de la méthode d'essai du produit fini**

33% des dossiers reçus ont du être complétés (tableau XII et figure 5) et plus de 27% des dossiers ont été refusés (tableau XIII et la figure 6).

Le mauvais positionnement de la modification est toujours la cause du refus (tableau XIV). En effet, les industriels ont beaucoup de mal à apprécier le degré d'importance de la modification. Ne sont acceptés en type IA (modification n°38a) que les changements mineurs tels que le temps de mélange, le type de dilution effectué, etc... Toute modification nécessitant une évaluation par un expert à l'AFSSAPS est refusée en tant que modification mineure IA. Par exemple, le changement du solvant d'éluion utilisé en CLHP n'est pas une modification mineure, tout comme le changement de la température du four en CPG.

De plus, plusieurs modifications mineures apportées à une même méthode de contrôle sont considérées comme une modification importante (modification de type IB, n°38c).

➤ **Modification n° 39 : changement ou ajout de gravure sur les comprimés**

20% des demandes reçues ont été complétées mais aucune n'a été refusée sur la période étudiée (tableau XII, XIII et figure 5).

Le guideline précise que les parties du dossier d'AMM doivent être amendées et que des échantillons doivent être fournis selon les Etats. La France fait partie des Etats qui demandent des échantillons, cependant, cette exigence n'est inscrite nulle part. Aussi, l'AFSSAPS ne peut refuser les modifications sur cette base et demande ces échantillons par appel téléphonique au laboratoire.

➤ **Modification n° 43 : ajout/remplacement/suppression d'un système d'administration**

60% des dossiers présentés sont refusés (tableau XIII et la figure 6). Ils le sont tous par manque de documents (tableau XIV).

Pour ce type de modification, l'AFSSAPS exige notamment

- une description détaillée du dispositif
- une preuve de marquage CE (oubli principal des industriels)
- la validation de la répétabilité/reproductibilité et de la précision de la dose par ce dispositif d'administration (cuillère mesure par exemple)
- des échantillons du dispositif d'administration

○ *Les principales lacunes des dossiers et attitude de l'AFSSAPS :*

Erreurs/oublis des Industriels	Attitude de l'AFSSAPS
Absence du marquage CE	demande refusée
Absence de validation (précision, répétabilité) lorsque applicable	appel
Absence d'échantillon	appel

Tableau XIX : modification n°43 – lacunes des dossiers et attitude de l'AFSSAPS

D'une façon générale,

- il est important de faire attention aux singuliers et pluriels ! Notamment pour les modifications n° 7, 8, 9, 15, 32, 37.
- la France demande toujours des échantillons. En particulier pour les modifications de gravure de comprimés, de systèmes d'administration, etc..
- L'AFSSAPS refuse les dossiers lorsque les pièces listées dans le guideline manquent et demande un complément d'information (courrier de non recevabilité ou appel téléphonique) lorsque la documentation demandée n'est pas précisée dans le guideline.

CONCLUSION

Thérèse Thanh-Lan PAILLET

**TITRE : LES MODIFICATIONS DU DOSSIER D'AMM
LES EXIGENCES DE L'AFSSAPS SUITE A
LA NOUVELLE REGLEMENTATION EUROPEENNE**

CONCLUSION

La nouvelle réglementation européenne, applicable depuis octobre 2003, a permis d'introduire une procédure plus rapide, plus simple mais également plus stricte pour les modifications mineures de types IA. Malgré l'apport de cette nouvelle réglementation en terme de facilité de soumission des dossiers et de délais d'évaluation, elle pose énormément de problèmes d'interprétation que ce soit au niveau national ou au niveau européen. En effet, les conditions à remplir afin d'appartenir à une catégorie de modifications ne sont pas toujours très claires et certaines modifications mineures ne sont pas prévues par les règlements. Ainsi, une révision de l'annexe I des règlements européens et du « guideline » est déjà prévue afin de tenir compte de l'expérience acquise.

Cette nouvelle réglementation a été progressivement mise en place au niveau national par l'AFSSAPS, bien qu'elle ne soit pas transposée en droit français à ce jour. Un décret est en cours de rédaction et officialisera les procédures de dépôt des dossiers de modifications en procédure nationale. Les documents exigés par l'AFSSAPS seront décrits plus précisément et les difficultés d'interprétation des règlements n'auront plus lieu d'être. Ce décret introduira également des délais d'évaluation que l'AFSSAPS devra s'efforcer de tenir.

En attendant l'aboutissement de la situation administrative décrite ci-dessus, les industriels soumettant des dossiers de modifications mineures de types IA ont rencontré des difficultés pour positionner leurs demandes. Le travail de ce mémoire a consisté d'une part à

faire un bilan des premiers dossiers déposés suite à l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation, d'autre part de sensibiliser les industriels aux exigences de l'AFSSAPS. Ces exigences, dans l'état actuel des choses, ne sont pas définitivement figées et seront probablement amendées avec la révision des textes européens.

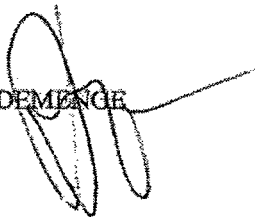
Une analyse des réponses aux dossiers soumis récemment (hors période de notre étude) a permis de constater une amélioration notable de la qualité des dossiers déposés par les laboratoires pharmaceutiques. La diminution du nombre de dossiers refusés est la traduction du respect des exigences et de l'esprit de rigueur imposés par l'AFSSAPS. Par ailleurs, cette amélioration de la qualité des dossiers a permis de faciliter l'évaluation par les services compétents de l'AFSSAPS et donc de raccourcir les délais d'instruction.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 6/11/04


LE DOYEN

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr. Denis Wouessri djeu



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Publications :

- [1] CAMPION M.D. Définitions et bases juridiques. STP pharma pratiques, 2003, 13 : 410-414.
- [2] PERROCHEAU Corinne. Les autorisations de mise sur le marché de médicaments et leurs variations. ThD Pharmacie, Toulouse 3, 1997.
- [3] SAUER F. L'Europe du médicament : rôle de l'EMEA. Annales pharmaceutiques françaises, 2000, 52(4) : 278-285.
- [4] SAWAYA A.. Transfert industriel: le point de vue de l'AFSSAPS. STP Pharma pratiques, 2002, 12(5) : 283-285.
- [5] SEHNAL N., ARNOLD J.C. BIGAUD E. *et al.* CTD writing guide–Quality (module 3) : Part II- Drug Product. STP pharma pratiques, 2003, 13(4) : 183-214.
- [6] TROUBAT C. Les modifications analytiques. STP pharma pratiques, 2003, 13 : 424-429.

Anonymes :

- [7] Pharmaceutiques-décembre 1999-n°72
- [8] Le nouveau règlement établissant les procédures communautaires d'autorisation et de surveillance des médicaments. Conséquences pour l'EMEA. D&P Actualités, 2004, 13 : 523-526.

Textes réglementaires officiels :

- [9] Arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique.
Journal Officiel du 20 mai 2004 : 8960-8978.
- [10] *Code de la Santé Publique.* Article L. 5121. Ordonnance n° 2000-548 du 15 juin 2000.
- [11] *Code de la Santé Publique.* Article R. 5121-25.
- [12] *Code de la Santé Publique.* Article R. 5121-29.
- [13] *Code de la Santé Publique.* Article R. 5121-32.
- [14] *Code de la Santé Publique.* Article R. 5121-37.
- [15] *Code de la Santé Publique.* Article R. 5121-42.
- [16] *Code de la Santé Publique.* Article R. 5121-50.
- [17] Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments. (abrogée par la Directive 2004/27/CE)
Journal officiel n° P 022 du 09/02/1965 p. 0369 – 0373
- [18] Directive 75/318/CEE du conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques.
Journal officiel n° L 147 du 09/06/1975 p. 0001 - 0012

- [19] Directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (modifiant la Directive 65/65/CEE, et abrogée par la Directive 2004/27/CE)
Journal officiel n° L 147 du 09/06/1975 p. 0013 – 0022
- [20] Directive 85/374/CEE du conseil du 25 juillet 1985 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres en matière de responsabilité du fait des produits défectueux.
Journal officiel n° L 210 du 07/08/1985 p. 0029 - 0033
- [21] Directive 87/18/CEE du Conseil du 18 décembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques.
Journal officiel n° L 015 du 17/01/1987 p. 0029 - 0030
- [22] Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.
Journal officiel n° L 121 du 01/05/2001 p. 0034 - 0044
- [23] Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0067 – 0172
- [24] Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
Journal officiel n° L 033 du 08/02/2003 p. 0030 - 0040

- [25] Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
Journal officiel n° L 159 du 27/06/2003 p. 0046 - 0094
- [26] Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain.
Journal officiel n° L 262 du 14/10/2003 p. 0022 - 0026
- [27] Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0034 - 0057
- [28] Règlement (CE) n°1084/2003 de la commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'autorité compétente d'un Etat membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires.
Journal officiel n° L 159 du 27/06/2003 p. 0001 - 0023
- [29] Règlement (CE) n°1085/2003 de la commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires relevant du champ d'application du règlement (CEE) n°2309/93 du Conseil.
Journal officiel n° L 159 du 27/06/2003 p. 0024 - 0045
- [30] Règlement (CEE) n°2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments. (règlement modifié par le règlement (CE) n° 649/98 de la Commission et abrogé par le règlement (CE) n°726/2004).
Journal officiel du 24 août 1993, L 214/1 - L214/21.

[31] Règlement (CE) n°726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 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 des médicaments. (règlement abrogeant le règlement (CEE) n°2309/93).

Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0001 – 0033

Notes explicatives :

[32] EMEA. Committee for proprietary medicinal products (CPMP) - Guideline on the chemistry of new active substances - December 2003.

[33] EMEA. Committee for proprietary medicinal products (CPMP) - Post-authorisation guidance - Human medicinal products - February 2004.

[34] EMEA, CPMP/ICH/2887/99, Rev 1 Quality.

ICH M4Q - Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human use – Quality – ICH Step 5. Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human use – Quality overall summary of module 2 and module 3: Quality. 20 February 2003.

[35] EMEA, CPMP/ICH/2887/99, Rev 2 Correction Organisation CTD.

ICH M4- Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Organisation CTD- ICH Step 5. Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Organisation of common technical document. 20 November 2003.

[36] European Commission - Notice to applicants - Volume 2C - Guideline on dossier requirements for Type I variations - November 1999.

- [37] European Commission - Notice to applicants - Volume 2C - Guideline on dossier requirements for Type IA and type IB notifications - July 2003.
Site : http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/C/GdVarTypIAB_rev0_200307.pdf
- [38] European Commission - Notice to applicants – Volume 2C - Guideline on the categorisation of extension applications versus variations applications - October 2003.
Site : http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/C/navh_01_2002.pdf
- [39] European Commission - Notice to applicants - Volume 2A - Chapter 1 - Marketing authorisation - February 2004.
- [40] European Commission - Notice to applicants - Volume 2A - Chapter 2 - Mutual recognition - June 2004.
- [41] European Commission - Notice to applicants - Volume 2A - Chapter 3 - Community referral - Revision 2 - February 2004.
- [42] European Commission - Volume 2A - Notice to applicants - Chapter 4 - Centralised procedure - December 2004.
- [43] European Commission - Notice to applicants - Volume 2A - Chapter 5 – Variations - February 2004.
- [44] European Commission - Notice to applicants - Volume 2B - Presentation and content of the dossier - Edition 2001.
- [45] MRFG (Mutual Recognition Facilitation Group). Best practice guide for mutual recognition procedure.
- [46] MRFG (Mutual Recognition Facilitation Group). Best practice guide for the reference member state in the mutual recognition procedure.

[47] MRFG (Mutual Recognition Facilitation Group). Best practice guide on break-out sessions.

[48] MRFG (Mutual Recognition Facilitation Group). Best practice guides for the submission and processing of variations in the mutual recognition procedure.

Site internet :

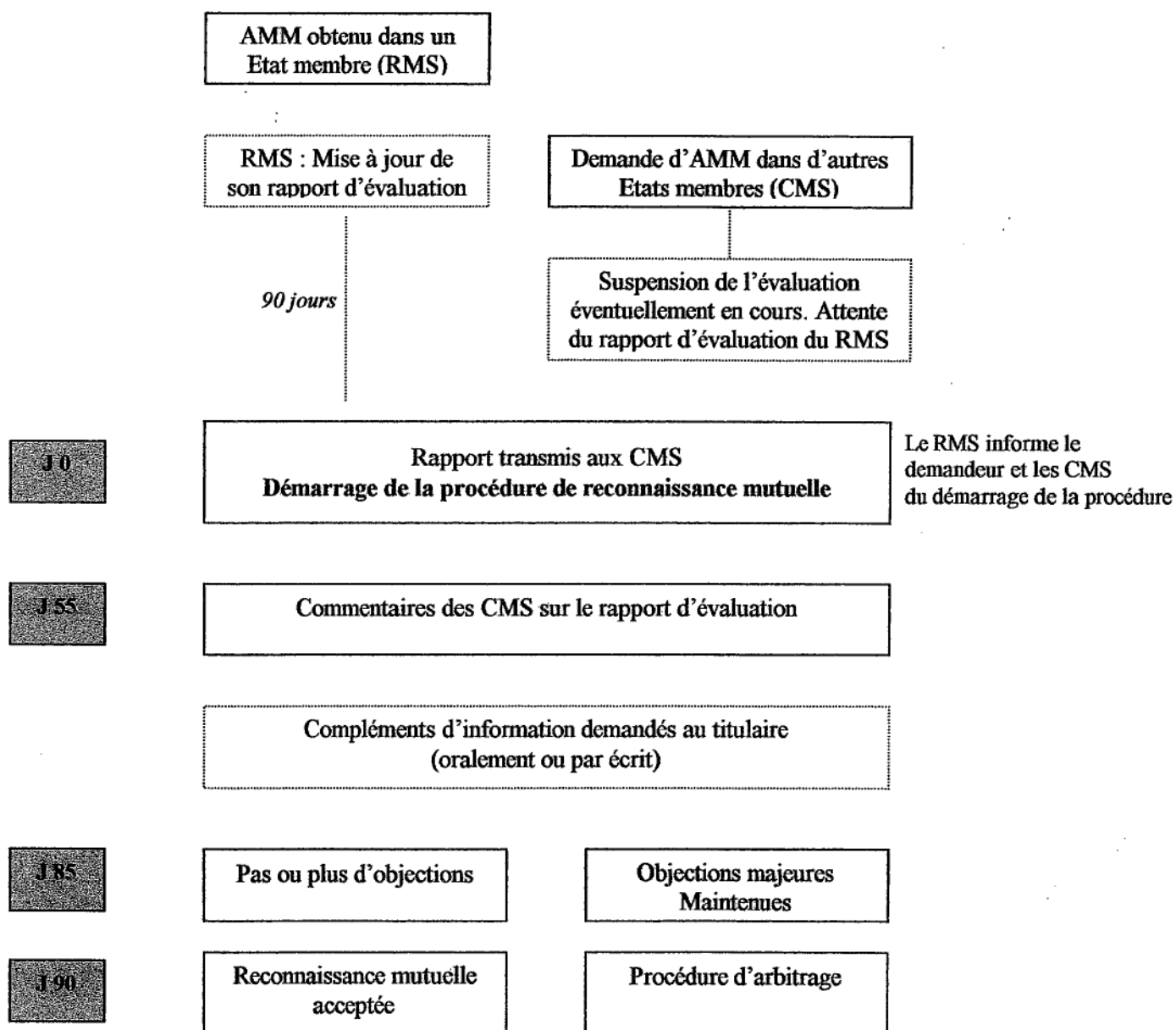
[49] AFSSAPS web site – URL :
<http://afssaps.sante.fr> - août 2004

ANNEXES

- **Annexe 1 : Procédure d'enregistrement par procédure de reconnaissance mutuelle** p. 83
- **Annexe 2 : Procédure d'enregistrement par procédure centralisée** p. 84
- **Annexe 3 : Annexe du règlement (CE) n° 726/2004** p. 85
- **Annexe 4 : Le format CTD** p. 86
- **Annexe 5 : Annexe des règlements (CE) n° 1084/2003 et n° 1085/2003** p. 90
- **Annexe 6 : Guideline on dossier requirements for type IA and type IB notifications** p. 108
- **Annexe 7 : Formulaire de demande de modification** p. 147
- **Annexe 8 : Modification de type IA en procédure de reconnaissance mutuelle** p. 158
- **Annexe 9 : Modification de type IA en procédure centralisée** p. 159
- **Annexe 10 : Modification de type IB en procédure de reconnaissance mutuelle** p. 160
- **Annexe 11 : Modification de type IB en procédure centralisée** p. 161
- **Annexe 12 : Modification de type II en procédure de reconnaissance mutuelle** p. 162
- **Annexe 13 : Modification de type II en procédure centralisée** p. 163

ANNEXE 1

PROCEDURE D'ENREGISTREMENT PAR PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE



ANNEXE 2

PROCEDURE D'ENREGISTREMENT PAR PROCEDURE CENTRALISEE

J -10	Réception de la demande d'enregistrement par l'EMEA	
J 0	Dossier valide : Démarrage de la procédure Deux membres du CHMP nommés par le CHMP comme rapporteur et co-rapporteur évaluent le dossier.	L'EMEA informe le demandeur du démarrage de la procédure
J 70	Transmission du rapport d'évaluation du rapporteur et co-rapporteur aux autres membres du CHMP et à l'EMEA	L'EMEA informe le demandeur du pré-avis des rapporteurs
J 100	Commentaires des membres CHMP transmis aux rapporteurs + autres membres CHMP + EMEA	
J 115	Liste de questions établie par le rapporteur et co-rapporteur	
J 120	Adoption de la liste de questions par le CHMP	
Arrêt de l'horloge	Soumissions des questions au demandeur	
J 121	Réception des réponses	
J 150	Transmission du rapport (incluant les réponses) des rapporteurs aux membres CHMP + EMEA	
J 170	Derniers commentaires possibles des membres du CHMP	
J 180	Evaluation par le CHMP si explication orale nécessaire	
Arrêt de l'horloge	Si explication orale	
J 181	Audition du demandeur	
⋮	Envoi des RCP, notice et étiquetage aux rapporteurs + EMEA + CHMP par le demandeur	
J 210	Avis final du CHMP	
	Notification par la Commission européenne	

ANNEXE 3

ANNEXE DU REGLEMENT (CE) n° 726/2004

Médicaments devant être autorisés par la Communauté :

1. Médicaments issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants :
 - technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant
 - expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères
 - méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux

2. Médicaments vétérinaires destinés principalement à être utilisés comme améliorateurs de performance pour promouvoir la croissance ou augmenter la productivité des animaux traités.

3. Médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active qui, à la date d'entrée en vigueur du présent règlement, n'était pas autorisée dans la Communauté et dont l'indication thérapeutique est le traitement d'une des affections suivantes :
 - syndrome d'immunodéficience acquise,
 - cancer,
 - maladie neurodégénérative,
 - diabète

et à compter du 20 mai 2008 :

- maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires
- maladies virales.

Après le 20 mai 2008, la Commission peut, après avoir consulté l'Agence, présenter toute position appropriée modifiant le présent point et le Conseil prend une décision à la majorité qualifiée sur cette position.

4. Médicaments désignés comme des médicaments orphelins conformément au règlement (CE) n°141/2000.

ANNEXE 4

LE FORMAT CTD

The Common Technical Document is organized into five modules. The content of Module 1 is defined by the European Commission in consultation with the competent authorities of the Member States, the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products and interested parties. Concerning the structure of Modules 2, 3, 4, and 5 they are common for all regions.

Administrative, regional or national information is provided in Module 1. This module contains the specific EU-requirements for the administrative data (e.g. the application form, the proposed summary of product characteristics, labelling and package leaflet, etc.).

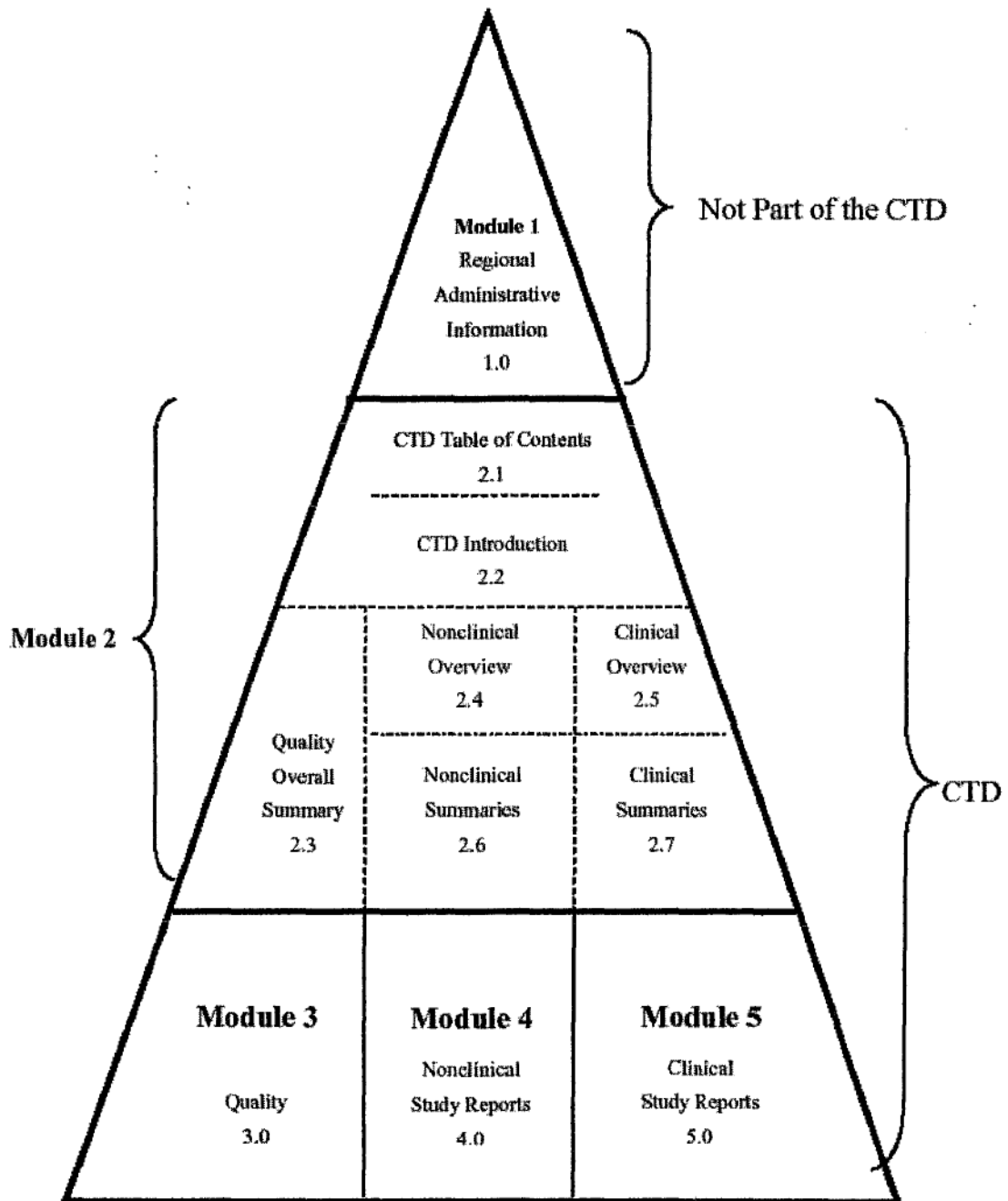
Module 2 contains high level summaries (the Quality Overall Summary, the Non-clinical Overview / Summaries, and the Clinical Overview / Summaries), which must be prepared by suitably qualified and experienced persons (experts). Although the term "Expert Report" must be maintained for legal reasons, the content is expected to be given in the Quality Overall Summary, the Non-clinical Overview / Summaries, and the Clinical Overview / Summaries documents. Old Expert Reports are now replaced by Module 2. The experts have to sign and add brief information on their educational background and specific expertise in a special section in Module 1.4.

Chemical, Pharmaceutical and Biological documentation is provided by **Module 3**. This information should be structured as described in Guideline M4Q.

The documentation on the Toxicological and Pharmacological Tests performed on drug/active substance and a drug/medicinal product is provided in the **Non-clinical Written Summaries** (from **Module 2**) and by the **Non-clinical Study Reports (Module 4)**. These reports should be presented in the order described in Guideline M4S.

The documentation on the Clinical Trials performed on the drug/medicinal product is provided in the **Clinical Written Summaries** (from **Module 2**) and in the **Clinical Study Reports (Module 5)**. These reports should be presented in the order described in Guideline M4E.

Diagrammatic Representation of the Organization of the CTD



MODULE 3 :

3.2.S. DRUG SUBSTANCE

3.2.S.1 General Information

- 3.2.S.1.1 Nomenclature
- 3.2.S.1.2 Structure
- 3.2.S.1.3 General Properties

3.2.S.2 Manufacture

- 3.2.S.2.1 Manufacturer(s)
- 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls
- 3.2.S.2.3 Control of Materials
- 3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates
- 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation
- 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development

3.2.S.3 Characterisation

- 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics
- 3.2.S.3.2 Impurities

3.2.S.4 Control of Drug Substance

- 3.2.S.4.1 Specification
- 3.2.S.4.2 Analytical Procedures
- 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures
- 3.2.S.4.4 Batch Analyses
- 3.2.S.4.5 Justification of Specification

3.2.S.5 Reference Standards or Materials

3.2.S.6 Container Closure System

3.2.S.7 Stability

3.2.P. DRUG PRODUCT

3.2.P.1 Description and Composition of Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

- 3.2.P.2.1 Components of the Drug product
 - 3.2.P.2.1.1 Drug Substance
 - 3.2.P.2.1.2 Excipients
- 3.2.P.2.2 Drug Product
 - 3.2.P.2.2.1 Formulation Development
 - 3.2.P.2.2.2 Overages
 - 3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties
- 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development
- 3.2.P.2.4 Container Closure System

- 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes
- 3.2.P.2.6 Compatibility

3.2.P.3 Manufacture

- 3.2.P.3.1 Manufacturer(s)
- 3.2.P.3.2 Batch Formula
- 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls
- 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates
- 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation

3.2.P.4 Control of Excipients

- 3.2.P.4.1 Specifications
- 3.2.P.4.2 Analytical Procedures
- 3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures
- 3.2.P.4.4 Justification of Specifications
- 3.2.P.4.5 Excipients of Humans or Animal Origin
- 3.2.P.4.6 Novel Excipients

3.2.P.5 Control of Drug Product

- 3.2.P.5.1 Specification(s)
- 3.2.P.5.2 Analytical Procedures
- 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures
- 3.2.P.5.4 Batch Analyses
- 3.2.P.5.5 Characterisation of impurities
- 3.2.P.5.6 Justification of Specification(s)

3.2.P.6 Reference Standards or Materials

3.2.P.7 Container Closure System

3.2.P.8 Stability

ANNEXE 5

ANNEXE DES REGLEMENTS (CE) n°1084/2003 et n°1085/2003

1. Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Conditions à remplir	Type
	1	IA
Conditions		
1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit rester la même entité juridique		

2. Changement du nom du médicament	Conditions à remplir	Type
	1, 2, 3	IB
Conditions		
1. Il ne doit pas y avoir confusion possible avec les dénominations de médicaments existants ou avec la dénomination commune internationale (DCI)		
2. Pour les produits en procédure centralisée seulement: la vérification par l'EMEA de l'acceptabilité de la nouvelle dénomination par les Etats membres doit être terminée avant la présentation de la demande de modification.		
3. Pour les produits en procédure centralisée seulement: le changement ne concerne pas l'ajout d'une dénomination		

3. Changement de la dénomination de la substance active	Conditions à remplir	Type
	1	IA
Conditions		
1. La substance active doit rester la même		

4. Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant d'une substance active pour laquelle on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne	Conditions à remplir	Type
	1	IA
Conditions		
1. Le site de fabrication doit rester le même		

5. Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant de produit fini	Conditions à remplir	Type
	1	IA
Conditions		
1. Le site de fabrication doit rester le même		

6. Changement du code ATC	Conditions à remplir	Type
a) médicaments à usage humain	1	IA
b) médicaments vétérinaires	2	IA
Conditions		
1. Le changement est effectué après octroi ou modification du code ATC par l'OMS		
2. Le changement est effectué après octroi ou modification du code ATC Vet.		

7. Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication	Conditions à remplir	Type
a) Emballage extérieur pour tous les types de formes pharmaceutiques	1, 2	IA
b) Site de conditionnement primaire		
1) Formes pharmaceutiques solides, par exemple comprimés et capsules	1, 2, 3, 5	IA
2) Formes pharmaceutiques semi-solides ou liquides	1, 2, 3, 5	IB
3) Formes pharmaceutiques liquides (suspensions, émulsions)	1, 2, 3, 4, 5	IB
b) Toutes les autres opérations de fabrication, excepté la libération des lots	1, 2, 4, 5	IB
Conditions		
1. Une inspection satisfaisante a été effectuée au cours des 3 dernières années par un service d'inspection de l'un des Etats membres de l'Espace économique européen ou d'un pays avec lequel l'Union européenne dispose d'un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) opérationnel sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF).		
2. Le site est dûment autorisé (à fabriquer la forme pharmaceutique ou le produit concerné)		
3. Le produit en question n'est pas un produit stérile		
4. Il existe une méthode de validation ou bien la validation de la production sur le nouveau site a été effectuée avec succès conformément au protocole en vigueur avec au moins 3 lots à l'échelle de production.		
5. Le produit en question n'est pas un médicament biologique		

8. Changement des modalités de libération des lots et des essais de contrôle qualité du produit fini	Conditions à remplir	Type
a) Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu le contrôle des lots /les essais	2, 3, 4	IA
b) Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de la libération des lots		
1) sans contrôle des lots/essais	1, 2	IA
2) avec contrôle des lots/essais	1, 2, 3, 4	IA
Conditions		
1. Le fabricant responsable de la libération des lots doit être situé dans l'Espace économique européen.		
2. Le site est dûment autorisé		
3. Le produit n'est pas un médicament biologique.		
4. Le transfert des méthodes des anciennes installations vers le nouveau site ou laboratoire d'essais a été effectué avec succès		

9. Suppression d'un site de fabrication (y compris site de fabrication d'une substance active, d'une substance intermédiaire ou d'un produit fini, site de conditionnement, site du fabricant responsable de la libération des lots, site où est effectué le contrôle des lots)	Conditions à remplir	Type
	néant	IA

10. Changement mineur du procédé de fabrication de la substance active	Conditions à remplir	Type
	1, 2, 3	IB
Conditions		
<p>1. Il n'y a pas de variation qualitative ou quantitative du profil d'impuretés ou de modification des propriétés physico-chimiques.</p> <p>2. La substance active n'est pas une substance biologique.</p> <p>3. Le procédé de synthèse reste le même: en d'autres termes, les substances intermédiaires utilisées restent les mêmes. Dans le cas de médicaments à base de plantes, l'origine géographique, la production de la substance végétale et la voie de fabrication sont identiques.</p>		

11. Changement de la taille du lot de la substance active ou de la substance intermédiaire	Conditions à remplir	Type
a) Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initiale du lot approuvée lors de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché	1, 2, 3, 4	IA
b) Réduction de la taille du lot	1, 2, 3, 4, 5	IA
c) Plus de 10 fois supérieure à la taille initiale du lot approuvée lors de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché	1, 2, 3, 4	IB
Conditions		
<p>1. Tout changement des méthodes de fabrication doit résulter uniquement du passage à une échelle supérieure, par exemple de l'utilisation d'équipements de taille différente</p> <p>2. Les résultats d'essais portant sur au moins deux lots conformes aux spécifications doivent être disponibles pour la taille de lot proposée</p> <p>3. La substance active n'est pas une substance biologique.</p> <p>4. Le changement n'affecte pas la reproductibilité du procédé.</p> <p>5. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.</p>		

12. Changement des spécifications d'une substance active ou d'une matière première/ d'une substance intermédiaire/ d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	Conditions à remplir	Type
a) Resserrement des limites de spécifications	1, 2, 3	IA
	2, 3	IB
b) Ajout d'un nouveau paramètre d'essai aux spécifications		
1) d'une substance active	2, 4, 5	IB
2) d'une matière première/d'une substance intermédiaire/ d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	2, 4	IB
Conditions		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites des spécifications (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II). 2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication. 3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. 4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle. 5. La substance active n'est pas une substance biologique 		

13. Changement de la méthode d'essai d'une substance active ou d'une matière première/ d'une substance intermédiaire/ d'un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	Conditions à remplir	Type
a) changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée	1, 2, 3, 5	IA
b) autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement ou ajout d'une méthode d'essai	2, 3, 4, 5	IB
Conditions		
<ol style="list-style-type: none"> 1. La méthode d'analyse doit rester la même (on admet, par exemple, la modification de la longueur de la colonne ou de la température, mais pas celle du type de colonne ou de la méthode); aucune nouvelle impureté ne doit être détectée. 2. Des études de (re)-validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables. 3. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'essai est au moins équivalente à l'ancienne. 4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle. 5. La substance active, la matière première, la substance intermédiaire ou le réactif ne sont pas des substances biologiques. 		

14. Changement du fabricant de la substance active ou de la matière première/ de la substance intermédiaire/ du réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active, pour lequel on ne dispose pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne.	Conditions à remplir	Type
a) changement du site d'un fabricant déjà approuvé (remplacement ou ajout)	1, 2, 4	IB
b) nouveau fabricant (remplacement ou ajout)	1, 2, 3, 4	IB
Conditions		
<p>1. Les spécifications, la méthode de préparation et la voie de synthèse détaillée sont identiques à celles déjà approuvées.</p> <p>2. Si des substances d'origine humaine ou animale sont utilisées dans le procédé, le fabricant ne recourt à aucun autre fournisseur devant faire l'objet d'une évaluation en matière de sécurité virale.</p> <p>3. L'actuel ou le nouveau fabricant du principe actif n'utilise pas de <i>Drug Master File</i>.</p> <p>4. Le changement ne concerne pas un médicament contenant une substance active biologique.</p>		

15. Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne nouveau ou actualisé pour une substance active ou une matière première/une substance intermédiaire/un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active	Conditions à remplir	Type
a) Par un fabricant actuellement approuvé	1, 2, 4	IA
b) Par un nouveau fabricant (remplacement ou ajout)		
1) substance stérile	1, 2, 3, 4	IB
2) autres substances	1, 2, 3, 4	IA
c) Substance entrant dans un médicament vétérinaire destiné à être utilisé pour des espèces animales présentant un risque d'EST	1, 2, 3, 4	IB
Conditions		
<p>1. Les spécifications de la libération du produit fini et de la péremption restent inchangés</p> <p>2. Les éventuelles spécifications additionnelles (à la pharmacopée européenne) restent inchangés pour les impuretés et les exigences spécifiques au produit (exemple: taille des particules, forme polymorphique)</p> <p>3. La substance active sera testée immédiatement avant l'utilisation, si le certificat de conformité à la pharmacopée européenne n'inclut pas de période de recontrôle ou si l'on ne peut présenter de données pour confirmer celle-ci.</p> <p>4. Le procédé de fabrication de la substance active, de la matière première/de la substance intermédiaire/du réactif n'inclut pas l'utilisation de substances d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale.</p>		

16. Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne relatif au risque d'EST, nouveau ou actualisé, pour une substance active ou une matière première/une substance intermédiaire/un réactif utilisé dans le procédé de fabrication de la substance active, pour un fabricant et un procédé de fabrication actuellement approuvés	Conditions à remplir	Type
a) Substance entrant dans un médicament vétérinaire destinés à être utilisé pour des espèces animales présentant un risque d'EST	néant	IB
b) Autres substances	néant	IA

17. Changement	Conditions à remplir	Type
a) De la période de recontrôle de la substance active	1, 2, 3	IB
b) Des conditions de stockage de la substance active	1, 2	IB
Conditions		
<p>1. Les études de stabilité ont été effectuées conformément au protocole actuellement approuvé. Les études doivent montrer que les spécifications applicables sont toujours respectées.</p> <p>2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité du médicament.</p> <p>3. La substance active n'est pas une substance biologique.</p>		

18. Remplacement d'un excipient par un excipient comparable	Conditions à remplir	Type
	1, 2, 3, 4, 5	IB
Conditions		
<p>1. Le nouvel excipient doit avoir les mêmes caractéristiques fonctionnelles.</p> <p>2. Le profil de dissolution du nouveau produit, déterminé sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote, est comparable à l'ancien. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.</p> <p>3. Le nouvel excipient ne contient pas de substances d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale.</p> <p>4. Le remplacement ne concerne pas un médicament contenant une substance active biologique.</p> <p>5. Les études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; le demandeur dispose de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins 3 mois et il donne la garantie que ces études seront finalisées. Les résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée).</p>		

19. Changement de spécification d'un excipient	Conditions à remplir	Type
a) Resserrement des limites des spécifications	1, 2, 3	IA
	2, 3	IB
b) Ajout d'un nouveau paramètre d'essai de spécification	2, 4, 5	IB
Conditions		
<p>1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).</p> <p>2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication.</p> <p>3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées.</p> <p>4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle.</p> <p>5. Le changement ne concerne pas des adjuvants de vaccins ou des excipients biologiques.</p>		

20. Changement de la méthode d'essai d'un excipient	Conditions à remplir	Type
a) Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée	1, 2, 3, 5	IA
b) Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée pour un excipient biologique	1, 2, 3	IB
c) Autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement d'une méthode d'essai approuvée par une nouvelle méthode d'essai	2, 3, 4, 5	IB
Conditions		
<p>1. La méthode d'analyse doit rester la même (on admet, par exemple, la modification de la longueur de la colonne ou de la température, mais pas celle du type de colonne ou de la méthode); aucune nouvelle impureté ne doit être détectée.</p> <p>2. Des études de (re)-validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables.</p> <p>3. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'essai est au moins équivalente à l'ancienne.</p> <p>4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle.</p> <p>5. La substance n'est pas un excipient biologique.</p>		

21. Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne nouveau ou actualisé pour un excipient	Conditions à remplir	Type
a) Par un fabricant actuellement approuvé	1, 2, 3	IA
b) Par un nouveau fabricant (remplacement ou ajout)		
1) substance stérile	1, 2, 3	IB
2) autres substances	1, 2, 3	IA
c) Substance entrant dans un médicament vétérinaire destiné à être utilisé pour des espèces animales présentant un risque d'EST	1, 2, 3	IB
Conditions		
<p>1. Les spécifications de la libération du produit fini et de la péremption restent inchangés.</p> <p>2. Les éventuelles spécifications additionnelles (à la pharmacopée européenne) restent inchangés pour les impuretés et les exigences spécifiques au produit (exemple: taille des particules, forme polymorphique).</p> <p>3. Le procédé de fabrication de l'excipient n'inclut pas l'utilisation de substances d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale.</p>		

22. Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne relatif au risque d'EST, nouveau ou actualisé, pour un excipient	Conditions à remplir	Type
a) Par un fabricant actuellement autorisé ou un nouveau fabricant (remplacement ou ajout)	néant	IA
b) Excipient entrant dans un médicament vétérinaire destiné à être utilisé pour des espèces animales présentant un risque d'EST	néant	IB

23. Changement de la source d'un excipient ou d'un réactif: remplacement d'un produit présentant un risque d'EST par une substance végétale ou de synthèse	Conditions à remplir	Type
a) Excipient ou réactif utilisé dans la fabrication d'une substance active biologique ou dans la fabrication d'un produit fini contenant une substance active biologique	1	IB
b) Autres cas	1	IA
Conditions		
1. La spécification de l'excipient et les spécifications de la libération du produit fini et de la péremption restent inchangés		

24. Changement de la synthèse ou de l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la Pharmacopée (s'il est décrit dans le dossier)	Conditions à remplir	Type
	1, 2	IB
Conditions		
1. Les spécifications restent inchangées; il n'y a pas de variation qualitative ou quantitative du profil d'impuretés ou de modification des propriétés physico-chimiques. 2. L'excipient n'est pas une substance biologique.		

25. Changement en vue de se conformer à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée nationale d'un État membre	Conditions à remplir	Type
a) Changement des spécifications d'une substance ne figurant pas auparavant dans la pharmacopée européenne en vue de se conformer à celle-ci ou à la pharmacopée nationale d'un État membre		
1) substance active	1, 2	IB
2) excipient	1, 2	IB
b) Changement en vue de se conformer à une mise à jour de la monographie applicable de la pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre		
1) substance active	1, 2	IA
2) excipient	1, 2	IA
Conditions		
1. Le changement est effectué exclusivement pour se conformer à la pharmacopée. 2. Les éventuelles spécifications (complémentaires à la pharmacopée) restent inchangées pour les exigences spécifiques au produit (ex: dimension des particules, forme polymorphique).		

26. Changement des spécifications du conditionnement primaire du produit fini	Conditions à remplir	Type
a) Resserrement des limites des spécifications	1, 2, 3	IA
	2, 3	IB
b) Ajout d'un nouveau paramètre d'essai	2, 4	IB
Conditions		
1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les spécifications (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II). 2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication. 3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. 4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle.		

27. Changement d'une méthode d'essai du conditionnement primaire du produit fini	Conditions à remplir	Type
a) Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée	1, 2, 3	IA
b) Autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement ou ajout d'une méthode d'essai	2, 3, 4	IB
Conditions		
<p>1. La méthode d'analyse doit rester la même (on admet, par exemple, la modification de la longueur de colonne ou de la température, mais pas celle du type de colonne ou de la méthode).</p> <p>2. Des études de (re)-validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables.</p> <p>3. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'essai est au moins équivalente à l'ancienne.</p> <p>4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle.</p>		

28. Changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini [ex: couleur du bouchon amovible, anneaux de code couleur sur les ampoules, protecteur d'aiguille (utilisation d'un plastique différent)]	Conditions à remplir	Type
	1	IA
Conditions		
<p>1. Le changement ne concerne pas un élément fondamental du matériau de conditionnement affectant le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini</p>		

29. Changement de la composition qualitative et/ou quantitative du matériau de conditionnement primaire	Conditions à remplir	Type
a) Formes pharmaceutiques semi-solides ou liquides	1, 2, 3, 4	IB
b) Toutes les autres formes pharmaceutiques	1, 2, 3, 4	IA
	1, 2, 3	IB
Conditions		
<p>1. Le produit concerné est ni un produit biologique ni un produit stérile.</p> <p>2. Le changement concerne uniquement le même type et le même matériel de conditionnement (passage d'un blister à un autre blister).</p> <p>3. Pour ce qui est de ses propriétés pertinentes, le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé.</p> <p>4. Les études de stabilité appropriées réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée).</p>		



30. Changement (remplacement, ajout ou suppression) du fournisseur d'éléments ou de dispositifs de conditionnement (lorsqu'ils sont mentionnés dans le dossier), à l'exclusion des chambres d'inhalation pour les aérosols-doseurs	Conditions à remplir	Type
a) Suppression d'un fournisseur	1	IA
b) Remplacement ou ajout d'un fournisseur	1, 2, 3, 4	IB
Conditions		
<ol style="list-style-type: none"> 1. L'élément ou le dispositif de conditionnement n'est pas supprimé. 2. La composition qualitative et quantitative des éléments/dispositifs de conditionnement reste la même. 3. Les spécifications et la méthode du contrôle de qualité sont au moins équivalentes. 4. La méthode et les conditions de stérilisation (le cas échéant) restent identiques. 		

31. Changement des contrôles en cours de fabrication ou des limites appliquées durant la fabrication du produit	Conditions à remplir	Type
a) Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication	1, 2, 3	IA
	2, 3	IB
b) Ajout de nouveaux contrôles et de nouvelles limites	2, 4	IB
Conditions		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II). 2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité. 3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées. 4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle. 		

32. Changement de la taille du lot de produit fini	Conditions à remplir	Type
a) Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initiale du lot approuvée lors de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) 10 fois inférieure à la taille initiale	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c) Autres cas	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
Conditions		
<p>1. Le changement n'affecte pas la reproductibilité et/ou la constance du produit.</p> <p>2. Le changement concerne uniquement des formes pharmaceutiques orales à libération immédiate standard et des formes liquides non stériles.</p> <p>3. Tout changement des méthodes de fabrication et/ou des contrôles en cours de fabrication doit résulter uniquement de la modification de la taille des lots, par exemple de l'utilisation d'équipements de taille différente.</p> <p>4. Il existe une méthode de validation ou bien la validation de la production a été effectuée avec succès selon le protocole en vigueur avec au moins trois lots de la nouvelle taille proposée conformément aux lignes directrices applicables.</p> <p>5. Le remplacement ne concerne pas un médicament contenant une substance active biologique.</p> <p>6. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.</p> <p>7. Les études de stabilité appropriées réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée).</p>		

33. Changement mineur apporté à la fabrication du produit fini	Conditions à remplir	Type
	1, 2, 3, 4, 5	IB
Conditions		
<p>1. Le principe général de fabrication reste identique.</p> <p>2. Le nouveau procédé doit permettre la fabrication d'un produit équivalent sous tous les aspects de qualité, de sécurité et d'efficacité.</p> <p>3. Le médicament ne contient pas de substance active biologique.</p> <p>4. En cas de modification du procédé de stérilisation, le changement se fait uniquement pour un cycle standard figurant dans la Pharmacopée.</p> <p>5. Les études de stabilité appropriées réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois. La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée).</p>		

34. Changement du système de coloration ou d'aromatisation actuellement utilisé pour le produit fini	Conditions à remplir	Type
a) Réduction ou suppression d'un ou plusieurs composants		
1) Du système de coloration	1, 2, 3, 4, 7	IA
2) Du système d'aromatisation	1, 2, 3, 4, 7	IA
b) Augmentation, ajout ou remplacement d'un ou plusieurs composants		
1) Du système de coloration	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
2) Du système d'aromatisation	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
Conditions		
<p>1. Il n'y a pas de changements des caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique (ex: temps de désagrégation, profil de dissolution).</p> <p>2. Tout ajustement mineur de la préparation en vue de conserver le poids total doit être effectué à l'aide d'un excipient qui constitue déjà une part importante de la formulation du produit fini.</p> <p>3. Les spécifications du produit fini ont été actualisées uniquement en ce qui concerne l'apparence/l'odeur/le goût et, le cas échéant, la suppression ou l'ajout d'essais d'identification.</p> <p>4. Les études de stabilité (à long terme et en conditions accélérées) réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; le demandeur dispose de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et il donne la garantie que ces études seront finalisées. Les résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée). De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire.</p> <p>5. Tout nouveau composant doit être conforme aux directives applicables (par ex. directive 78/25/CEE du conseil modifiée pour les colorants et directive 88/388/CEE pour les arômes).</p> <p>6. Les nouveaux composants ne doivent pas contenir de substances d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale ou de conformité avec la <i>Note explicative concernant la réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire</i>.</p> <p>7. Les médicaments vétérinaires biologiques administrés par voie orale, dans lesquels l'agent de coloration ou d'aromatisation est important pour l'administration aux espèces cibles animales, sont exclus.</p>		

35. Changement de la masse de l'enrobage des comprimés ou de la masse des capsules vides	Conditions à remplir	Type
a) Formes pharmaceutiques orales à libération immédiate	1, 3, 4	IA
b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée	1, 2, 3, 4	IB
Conditions		
<p>1. Le profil de dissolution du nouveau produit, déterminé sur la base d'au moins deux lots de taille pilote, est comparable à l'ancien. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.</p> <p>2. L'enrobage n'est pas un facteur critique pour le mécanisme de libération.</p> <p>3. Les spécifications du produit fini ont été mises à jour uniquement en ce qui concerne le poids et les dimensions, lorsque c'était nécessaire.</p> <p>4. Les études de stabilité (à long terme et en conditions accélérées) réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production; le demandeur dispose de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et il donne la garantie que ces études seront finalisées. Les résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée).</p>		

36. Changement de la forme ou des dimensions du récipient ou de la fermeture	Conditions à remplir	Type
a) Formes pharmaceutiques stériles et médicaments biologiques	1, 2, 3	IB
b) Autres formes pharmaceutiques	1, 2, 3	IA
Conditions		
<p>1. Il n'y a pas de changement de la composition qualitative ou quantitative du récipient.</p> <p>2. Le changement ne concerne pas un élément fondamental du matériau de conditionnement affectant le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini.</p> <p>3. En cas de modification de l'espace libre (<i>head space</i>) ou du ratio surface/volume, les études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (trois lots pour les médicaments biologiques); le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois (six mois pour les médicaments biologiques). La garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les résultats seront transmis immédiatement aux autorités compétentes si ces derniers sont en dehors des spécifications ou peuvent être en dehors des spécifications à péremption (accompagnées de l'action proposée).</p>		

37. Changement des spécifications du produit fini	Conditions à remplir	Type
a) Resserrement des limites des spécifications	1, 2, 3	IA
	2, 3	IB
b) Ajout d'un nouveau paramètre d'essai	2, 4, 5	IB
Conditions		
<p>1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites des spécifications (par ex. au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification de type II).</p> <p>2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication.</p> <p>3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées.</p> <p>4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle.</p> <p>5. La méthode d'essai ne s'applique pas à une substance active biologique ou à un excipient biologique entrant dans le médicament.</p>		

38. Changement de la méthode d'essai du produit fini	Conditions à remplir	Type
a) Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée pour une substance active biologique ou un excipient biologique	1, 2, 3, 4	IB
c) Autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement ou ajout d'une méthode d'essai	2, 3, 4, 5	IB
Conditions		
<p>1. La méthode d'analyse doit rester la même (on admet, par exemple, la modification de la longueur de colonne ou de la température, mais pas celle du type de colonne ou de la méthode).</p> <p>2. Des études de (re-)validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables.</p> <p>3. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'essai est au moins équivalente à l'ancienne.</p> <p>4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle.</p> <p>5. La méthode d'essai ne s'applique pas à une substance active biologique ou à un excipient biologique entrant dans le médicament.</p>		

39. Changement ou ajout de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages (à l'exception de la barre de sécabilité des comprimés sécables) existant sur les comprimés ou modification de l'impression des capsules, y compris remplacement ou ajout d'encres utilisées pour le marquage des médicaments	Conditions à remplir	Type
	1, 2	IA
Conditions		
1. Les spécifications du produit fini à libération et de la péremption restent inchangées (à l'exception de l'apparence). 2. Toute nouvelle encre doit être conforme à la législation pharmaceutique applicable.		

40. Changement des dimensions des comprimés, capsules, suppositoires ou ovules, sans modification de la composition qualitative ou quantitative et de la masse moyenne	Conditions à remplir	Type
a) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée et comprimés sécables	1, 2	IB
b) Tous les autres comprimés, capsules, suppositoires et ovules	1, 2	IA
Conditions		
1. Le profil de dissolution du produit reformulé est comparable à l'ancien. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien. 2. Les spécifications du produit fini à libération et de la péremption restent inchangées (à l'exception des dimensions).		

41. Changement de la taille d'emballage du produit fini	Conditions à remplir	Type
a) Changements du nombre d'unités (comprimés, ampoules, etc.) dans un emballage		
1) Modification dans les limites des tailles d'emballage actuellement approuvées	1, 2	IA
2) Modification en dehors des limites des tailles d'emballage actuellement approuvées	1, 2	IB
b) Changement du poids/volume de remplissage de produits multi-doses à usage non parentéral	1, 2	IB
Conditions		
1. La nouvelle taille d'emballage doit correspondre à la posologie et à la durée de traitement approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit. 2. Le matériau de conditionnement primaire reste le même.		

42. Changement:	Conditions à remplir	Type
a) De la durée de conservation du produit fini		
1) Tel que conditionné pour la vente	1, 2, 3	IB
2) Après la première ouverture	1, 2	IB
3) Après dilution ou reconstitution	1, 2	IB
b) Des conditions de stockage du produit fini ou du produit dilué/reconstitué	1, 2, 4	IB
Conditions		
<p>1. Les études de stabilité ont été effectuées conformément au protocole actuellement approuvé. Les études doivent montrer que les spécifications applicables sont toujours respectées.</p> <p>2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.</p> <p>3. La durée de conservation ne dépasse pas cinq ans.</p> <p>4. Le produit n'est pas un médicament biologique.</p>		

43. Ajout, remplacement ou suppression d'un doseur ou d'un dispositif d'administration ne faisant pas partie intégrante du conditionnement primaire (à l'exclusion des chambres d'inhalation pour les aérosols-doseurs)	Conditions à remplir	Type
a) Médicaments à usage humain		
1) Ajout ou remplacement	1, 2	IA
2) Suppression	3	IB
b) Médicaments vétérinaires	1, 2	IB
Conditions		
<p>1. Le doseur proposé doit délivrer précisément la dose requise pour le produit concerné conformément à la posologie approuvée; les résultats des études réalisées doivent être disponibles.</p> <p>2. Le nouveau dispositif est compatible avec le médicament.</p> <p>3. Le médicament peut toujours être délivré de manière précise.</p>		

44. Changement des spécifications d'un doseur ou d'un dispositif d'administration pour des médicaments vétérinaires	Conditions à remplir	Type
a) Resserrement des limites des spécifications	1, 2, 3	IA
	2, 3	IB
b) Ajout d'un nouveau paramètre d'essai	2, 4	IB
Conditions		
<p>1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites des spécifications (par ex. au cours de la procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'une procédure de modification de type II).</p> <p>2. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenant au cours de la fabrication.</p> <p>3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuellement approuvées.</p> <p>4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle.</p>		

45. Changement de la méthode d'essai d'un doseur ou d'un dispositif d'administration pour des médicaments vétérinaires	Conditions à remplir	Type
a) Changement mineur apporté à une méthode d'essai approuvée	1, 2, 3	IA
b) Autres changements apportés à une méthode d'essai, dont remplacement d'une méthode approuvée par une nouvelle méthode d'essai	2, 3, 4	IB
Conditions		
<p>1. Il est démontré que la méthode nouvelle ou actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.</p> <p>2. Des études de (re-)validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables.</p> <p>3. Les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle méthode d'essai est au moins équivalente à l'ancienne.</p> <p>4. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière nouvelle.</p>		

46. Changement du résumé des caractéristiques du produit d'un médicament essentiellement similaire, suite à une décision de la Commission concernant une saisine relative à un médicament original, conformément à l'article 30 de la directive 2001/83/CE ou de l'article 34 de la directive 2001/82/CE (pour les procédures de reconnaissance mutuelle seulement)	Conditions à remplir	Type
	1, 2	IB
Conditions		
<p>1. Le résumé des caractéristiques du produit proposé est identique, pour les sections concernées, à celui annexé à la décision de la Commission concernant la procédure de saisine relative au médicament original.</p> <p>2. La demande doit être présentée dans les quatre-vingt-dix jours suivant la publication de la décision de la Commission.</p>		

46. Changement du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice, suite à un avis final rendu dans le cadre d'une procédure de saisine conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE ou aux articles 35 et 36 de la directive 2001/82/CE (pour les procédures centralisées seulement)	Conditions à remplir	Type
	1	IB
Conditions		
<p>1. La modification concerne uniquement l'introduction de changements dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage, la notice, en vue de tenir compte d'un avis scientifique rendu dans le cadre d'une saisine conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE ou aux articles 35 et 36 de la directive 2001/82/CE.</p>		

47. Suppression (pour les procédures centralisées seulement):	Conditions à remplir	Type
a) D'une forme pharmaceutique	1	IA
b) D'un dosage	1	IA
c) D'une ou plusieurs tailles d'emballage	1	IA
Conditions		
1. La ou les présentations restantes du médicament doivent être adaptées aux instructions de dosage et à la durée de traitement mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit.		

ANNEXE 6



EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL

Single market : management & legislation for consumer goods
Pharmaceuticals : regulatory framework and market authorisations

Final – Revision 0

NOTICE TO APPLICANTS

GUIDELINE ON DOSSIER REQUIREMENTS FOR TYPE IA AND TYPE IB NOTIFICATIONS July 2003

This guideline will be included in Volume 2C and 6C of The Rules governing Medicinal products in the European Community - Regulatory Guidelines of the Notice to Applicants

Guideline on dossier requirements for Type IA and IB notifications

In accordance with Regulation (EEC) No 2309/93 and Directives 2001/83/EC and 2001/82/EC, a common approach to the procedures for variations to the terms of a marketing authorisation has been adopted. These procedures facilitate the task of both industry and authorities and also guarantee that changes to the medicinal product do not give rise to public health concerns.

Commission Regulation (EC) No 1084/2003¹ concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisation for medicinal products for human use and veterinary medicinal products granted by a competent authority of a Member State and Commission Regulation (EC) No 1085/2003² concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisation for medicinal products for human use and veterinary medicinal products falling within the scope of Regulation (EEC) No 2309/93 set out the provisions relating to variations and categorise them into Type IA, Type IB and Type II. The simplified procedures for Type IA and Type IB variations are in fact notifications, which follow two distinct timetables for validation and acceptance. Annex I of the above mentioned Regulations set out the conditions necessary for a given variation to follow either a type IA or a Type IB procedure.

For acceptance of a Type IA and IB notification, documentation in support of the notified changes must be submitted. In order to clarify what documentation should be submitted with these notifications, this guideline has been prepared. It elaborates the documentation required for both Regulation (EC) No 1084/2003 and Regulation (EC) No 1085/2003. Sometimes reference is made to specific guidelines. However, the applicant should always check whether other guidelines are also applicable for the variation concerned. Furthermore, if the change notified implies a change in the summary of product characteristics, labelling and/or package leaflet/insert, this change forms part of the notification. In such cases up-dated product literature has to be submitted as part of the documentation.

In the following table each Type I notification is defined using the terminology of Annex I to the Regulations. For each variation the conditions which apply and the relevant part of the dossier to be (re-)submitted or updated is identified, as well as any other documentation required. The appropriate fee must also be paid, in accordance with the prevailing rules at the time of submission of the notification. The notification shall be submitted simultaneously to the competent authorities of the Member States where the medicinal product has been authorised via the mutual recognition procedure or to the European Agency for the evaluation of medicinal products (EMA) in the case of medicinal products authorised by the Community.

A variation notification normally concerns only one variation. To cover any other changes, it is necessary to submit notification for any consequential or parallel variations, which may be linked to the change applied for, at the same time and to clearly describe the relationship between these variations. Consequential variations form part of the same notification, while parallel variations do not. A consequential variation to a Type IA notification can only be another Type IA notification, while a consequential variation to a Type IB notification can be either another Type IB notification or a Type IA notification. All other consequential variations will therefore not be accepted and such changes should be submitted under a Type II variation procedure.

A consequential Type IA/IB variation is a change, which is an unavoidable and direct result of another change and not simply a change, which occurs at the same time. Examples of consequential and parallel variations are listed below:

1. The replacement of a finished product manufacturing site within the EU, which is also responsible for quality control and batch release by a new site responsible for all operations. In the case the quality control and batch release will be done at a different site, this will also be regarded as a consequential change. This would be a Type IB number 7 with consequential Type IA number 8.

¹ OJ L 159, 27.6.2003, p. 1.

² OJ L 159, 27.6.2003, p. 24.

2. A more complicated scenario is if the manufacturing site is outside the EU e.g. India. In this example a new manufacturing site is added but as a consequence a batch release site and possibly separate QC sites (depending upon the testing requirements) in the EU have to be replaced to reflect the need for testing and release of batches on importation. This again is a Type IB number 7 with consequential Type IA number 8.

3. The addition of one site for both the primary and secondary packaging can be considered as consequential. This variation should be submitted as the appropriate Type IA or IB number 7 notification including the consequential Type IA number 7a change.

4. An example where the variations would not be consequential and where separate applications should normally be submitted is where three different manufacturing sites are being added. In this case, three separate applications should be submitted, not one to add three sites.

5. In some cases a change in the test procedure and the specification are to be considered consequential, when it relates to a single test procedure. A change affecting a number of test procedures, even if it relates to the testing of a single substance or product, are not related and should be submitted as parallel notifications.

The Type I notification procedures set out to provide for rapid and efficient processing of variations. Applicants should be aware that submitting redundant or irrelevant information does not facilitate rapid procedures. On the other hand deficient documentation can lead to non-validation/rejection of the notification. Acknowledgement of the validity of a Type IA notification/validation of the Type IB notification is made by the competent authority of the reference Member State /EMEA. A notification Type IB will be rejected if the applicant has not supplemented the documentation within 30 days of receipt of a notification of the competent authority stating that the original documentation is not adequate. Rejections do not prejudice the applicant's right to resubmission or, in the case of a Type IB notification, the right to refer the matter to the Agency.

1	Change in the name and/or address of the marketing authorisation holder	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1	1	IA
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. The marketing authorisation holder shall remain the same legal entity.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. A formal document from a relevant official body (e.g. Chamber of Commerce) in which the new name or new address is mentioned.-			

2	Change in the name of the medicinal product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1, 2,3	1	IB
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. No confusion with the names of existing medicinal products or with the international non-proprietary name (INN).			
<input type="checkbox"/>	2. For products in the centralised procedure only: The check by the EMEA on the acceptability of the new name by the Member States should be finalised before the variation application is submitted.			
<input type="checkbox"/>	3. For products in the centralised procedure only: The change does not concern the addition of a name.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. For products in the centralised Procedure only: Copy of the EMEA letter of acceptance of the new invented name.			

3	Change in name of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1	1	IA
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. The active substance shall remain the same.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. Proof of acceptance by WHO or copy of the INN list. For herbal medicinal product, declaration that the name is in accordance with the Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products.			

4	Change in the name and/or address of a manufacturer of the active substance where no European Pharmacopoeia certificate of suitability is available	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1	1, 2	IA
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. The manufacturing site shall remain the same.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. A formal document from a relevant official body (e.g. Chamber of Commerce) in which the new name and/or address is mentioned.			
<input type="checkbox"/>	2. Replacement page(s) of Part IIC or equivalent in the CTD format.			

5	Change in the name and/or address of a manufacturer of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1	1,2	IA
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. The manufacturing site shall remain the same.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. Copy of the modified manufacturing authorisation, if available; or a formal document from a relevant official body (e.g. Chamber of Commerce) in which the new name and/or address is mentioned.			
<input type="checkbox"/>	2. If applicable, replacement page(s) of Part IIB or equivalent in the CTD format.			

6	Change in ATC Code	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	a) Medicinal products for human use	1	1	IA
	b) Veterinary medicinal products	2	2	IA
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. Change following granting of or amendment to ATC Code by WHO.			
<input type="checkbox"/>	2. Change following granting of or amendment to ATC Vet Code.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. Proof of acceptance by WHO or copy of the ATC Code list.			
<input type="checkbox"/>	2. Copy of the ATC Vet Code list.			

7 Replacement or addition of a manufacturing site for part or all of the manufacturing process of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Secondary packaging for all types of pharmaceutical forms	1, 2	1, 2, 5	IA
b) Primary packaging site			
1. Solid pharmaceutical forms, e.g. tablets and capsules	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IA
2. Semi-solid or liquid pharmaceutical forms	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IB
3. Liquid pharmaceutical forms (suspensions, emulsions)	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 4, 5	IB
c) All other manufacturing operations except batch release	1, 2, 4, 5	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Conditions			
☐ 1. Satisfactory inspection in the last three years by an inspection service of one of the Member States of the EEA or of a country where an operational good manufacturing practice (GMP) mutual recognition agreement (MRA) exists between the country concerned and the EU.			
☐ 2. Site appropriately authorised (to manufacture the pharmaceutical form or product concerned).			
☐ 3. Product concerned is not a sterile product.			
☐ 4. Validation scheme is available or validation of the manufacture at the new site has been successfully carried out according to the current protocol with at least three production scale batches.			
☐ 5. Product concerned is not a biological medicinal product.			
Documentation			
☐ 1. Proof that the proposed site is appropriately authorised for the pharmaceutical form or product concerned, i.e.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ For a manufacturing site within the EEA: a copy of the current manufacturing authorisation; ▪ For a manufacturing site outside the EEA where an operational GMP mutual recognition agreement (MRA) exists between the country concerned and the EU: a copy of the current manufacturing authorisation, a GMP certificate or equivalent document issued by the relevant competent authority; ▪ For a manufacturing site outside the EEA where no such mutual recognition agreement exists: a GMP statement or equivalent issued by an inspection service of one of the Member States of the EEA. 			
☐ 2. Date of the last satisfactory inspection concerning the packaging facilities by an inspection service of one of the Member States, or of the country where a GMP MRA with the EU is in operation, in the last three years.			
☐ 3. Date and scope (indicate if product specific, if related to a specific pharmaceutical form, etc.) of the last satisfactory inspection by an inspection service of one of the Member States, or of the country where a GMP MRA with the EU is in operation, in the last 3 years.			
☐ 4. The batch numbers of batches (≥ 3) used in the validation study should be indicated or validation protocol (scheme) to be submitted.			
☐ 5. The variation application form should clearly outline the “present” and “proposed” finished product manufacturers as listed in section 2.5 of the (Part IA) application form.			
☐ 6. Copy of approved release and end-of-shelf life specifications.			
☐ 7. Batch analysis data on one production batch and two pilot-scale batches simulating the production process (or two production batches) and comparative data on the last three batches from the previous site; batch data on the next two production batches should be available on request or reported if outside specifications (with proposed action).			
☐ 8. For semisolid and liquid formulations in which the active substance is present in non-dissolved form, appropriate validation data including microscopic imaging of particle size distribution and morphology.			
Note			
In case of a change in or a new manufacturing site in a country outside the EEA without an operational GMP mutual recognition agreement with the EU, marketing authorisation holders are advised to consult the relevant			

competent authorities first before making the submission of the notification and to provide information about any previous EEA inspection in the last 2-3 years and/or any planned EEA inspection(s) including inspection dates, product category inspected, Supervisory Authority and other relevant information. This will facilitate the arrangement for a GMP inspection by an inspection service of one of the Member States if needed.

8	Change to batch release arrangements and quality control testing of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a	Replacement or addition of a site where batch control/testing takes place	2, 3, 4	1, 2	IA
b	Replacement or addition of a manufacturer responsible for batch release			
	1. Not including batch control/testing	1, 2	1, 2, 3	IA
	2. Including batch control/testing	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. The manufacturer responsible for batch release must be located within the EEA.			
<input type="checkbox"/>	2. The site is appropriately authorised.			
<input type="checkbox"/>	3. The product is not a biological medicinal product.			
<input type="checkbox"/>	4. Method transfer from the old to the new site or new test laboratory has been successfully completed.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. For a manufacturing site within the EEA: a copy of the current manufacturing authorisation or formal accreditation as test laboratory or equivalent document. For a manufacturing site outside the EEA where an operational GMP mutual recognition agreement (MRA) exists between the country concerned and the EU: a copy of the current manufacturing authorisation, a GMP certificate, or formal accreditation as test laboratory or equivalent document issued by the relevant competent authority.			
<input type="checkbox"/>	2. The variation application form should clearly outline the "present" and "proposed" finished product manufacturers as listed in section 2.5 of the (Part IA) application form.			
<input type="checkbox"/>	3. For centralised procedure only: contact details of new contact person in the EEA for product defects and recalls, if applicable.			

9	Deletion of any manufacturing site (including for an active substance, intermediate or finished product, packaging site, manufacturer responsible for batch release, site where batch control takes place)	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		None	1	IA
Conditions: None				
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. The variation application form should clearly outline the "present" and "proposed" manufacturers as listed in section 2.5 of the (Part IA) application form.			

10 Minor change in the manufacturing process of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. No change in qualitative and quantitative impurity profile or in physico-chemical properties.			
<input type="checkbox"/> 2. The active substance is not a biological substance.			
<input type="checkbox"/> 3. The synthetic route remains the same, i.e. intermediates remain the same. In the case of herbal medicinal products, the geographical source, production of the herbal substance and the manufacturing route remain the same.			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amendment to relevant sections Part IIC or equivalent in the CTD format and of the approved Drug Master File (where applicable), including a direct comparison of the present process and the new process.			
<input type="checkbox"/> 2. Batch analysis data (in comparative tabular format) of at least two batches (minimum pilot scale) manufactured according to the currently approved and proposed process.			
<input type="checkbox"/> 3. Copy of approved specifications of the active substance.			

11 Change in batch size of active substance or intermediate	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a Up to 10-fold compared to the original batch size approved at the grant of the marketing authorisation	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b Downscaling	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IA
c More than 10-fold compared to the original batch size approved at the grant of the marketing authorisation	1, 2, 3, 4	1, 3, 4	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. Any changes to the manufacturing methods are only those necessitated by scale-up, e.g. use of different-sized equipment.			
<input type="checkbox"/> 2. Test results of at least two batches according to the specifications should be available for the proposed batch size.			
<input type="checkbox"/> 3. The active substance is not a biological substance.			
<input type="checkbox"/> 4. The change does not affect the reproducibility of the process.			
<input type="checkbox"/> 5. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture or because of stability concerns.			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amended section Part IIC or equivalent in the CTD format.			
<input type="checkbox"/> 2. The batch numbers of the tested batches having the proposed batch size.			
<input type="checkbox"/> 3. Batch analysis data (in a comparative tabulated format) on a minimum of one production batch manufactured to both the currently approved and the proposed sizes. Batch data on the next two full production batches should be made available upon request and reported by the marketing authorisation holder if outside specification (with proposed action).			
<input type="checkbox"/> 4. Copy of approved specifications of the active substance (and of the intermediate, if applicable).			

12 Change in the specification of an active substance or a starting material/intermediate/reagent used in the manufacturing process of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Tightening of specification limits	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Addition of a new test parameter to the specification of			
1. an active substance	2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
2. a starting material/intermediate/reagent used in the manufacturing process of the active substance	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. The change is not a consequence of any commitment from previous assessments to review specification limits (e.g. made during the procedure for the marketing authorisation application or a type II variation procedure).			
<input type="checkbox"/> 2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture.			
<input type="checkbox"/> 3. Any change should be within the range of currently approved limits.			
<input type="checkbox"/> 4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.			
<input type="checkbox"/> 5. The active substance is not a biological substance.			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amendment to relevant section of Part IIC or equivalent in the CTD format.			
<input type="checkbox"/> 2. Comparative table of current and proposed specifications.			
<input type="checkbox"/> 3. Details of any new analytical method and validation data.			
<input type="checkbox"/> 4. Batch analysis data on two production batches of the relevant substance for all tests in the new specification.			
<input type="checkbox"/> 5. Where appropriate, comparative dissolution profile data for the finished product on at least one pilot batch containing the active substance complying with the current and proposed specification. For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.			
<input type="checkbox"/> 6. Justification for not submitting a new bioequivalence study according to the current <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> , if relevant.			

13 Change in test procedure for active substance or starting material, intermediate, or reagent used in the manufacturing process of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Minor changes to an approved test procedure	1, 2, 3, 5	1	IA
b) Other changes to a test procedure, including replacement or addition of a test procedure	2, 3, 4, 5	1, 2	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. The method of analysis should remain the same (e.g. a change in column length or temperature, but not a different type of column or method); no new impurities are detected.			
<input type="checkbox"/> 2. Appropriate (re-)validation studies have been performed in accordance with relevant guidelines.			
<input type="checkbox"/> 3. Results of method validation show new test procedure to be at least equivalent to the former procedure.			
<input type="checkbox"/> 4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.			
<input type="checkbox"/> 5. The active substance, starting material, intermediate or reagent is not a biological substance.			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amendment to relevant sections of Part IIC or equivalent in the CTD format, which includes a description of the analytical methodology, a summary of validation data, revised specifications for impurities (if applicable); amendment to relevant sections of Part IIG (old Part IIF) or equivalent in the CTD format (if applicable).			
<input type="checkbox"/> 2. Comparative validation results showing that the current test and the proposed one are equivalent.			

14 Change in the manufacturer of the active substance or starting material/reagent/intermediate in the manufacturing process of the active substance where no European Pharmacopoeia certificate of suitability is available	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Change in site of the already approved manufacturer (replacement or addition)	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
b) New manufacturer (replacement or addition)	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. The specifications (including in process controls, methods of analysis of all materials), method of preparation (including batch size) and detailed route of synthesis are identical to those already approved.			
<input type="checkbox"/> 2. Where materials of human or animal origin are used in the process, the manufacturer does not use any new supplier for which assessment is required of viral safety or of compliance with the current <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> .			
<input type="checkbox"/> 3. The current or new active substance manufacturer does not use a drug master file.			
<input type="checkbox"/> 4. The change does not concern a medicinal product containing a biological active substance.			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amended page(s) of Part IIC and IIG (old Part IIF) or equivalent in the CTD format, if applicable.			
<input type="checkbox"/> 2. A declaration from the marketing authorisation holder that the synthetic route (or in case of herbal medicinal products, where appropriate the method of preparation, geographical source, production of herbal drug and manufacturing route) quality control procedures and specifications of the active substance and of the starting material/reagent/intermediate in the manufacturing process of the active substance (if applicable) are the same as those already approved.			
<input type="checkbox"/> 3. Either a TSE European Pharmacopoeia certificate of suitability for any new source of material or, where applicable, documentary evidence that the specific source of the TSE risk material has previously been assessed by the competent authority and shown to comply with the current <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> . The information should include the following: Name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals, its use and previous acceptance. For the Centralised Procedure, this information should be included in an updated TSE table A (and B, if relevant). For Veterinary Medicinal Products an additional risk assessment is required for products intended for use in TSE-susceptible species.			
<input type="checkbox"/> 4. Batch analysis data (in a comparative tabular format) for at least two batches (minimum pilot scale) of the active substance from the current and proposed manufacturers/sites.			
<input type="checkbox"/> 5. The variation application form should clearly outline the “present” and “proposed” manufacturers as listed in section 2.5 of the (Part IA) application form.			

15 Submission of a new or updated European Pharmacopoeia certificate of suitability for an active substance or starting material/reagent/intermediate in the manufacturing process of the active substance	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) From a manufacturer currently approved	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
b) From a new manufacturer (replacement or addition)			
1. Sterile substance	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB
2. Other substances	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA
c) Substance in veterinary medicinal products for use in animal species susceptible to TSE	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB
Conditions			
□ 1. The finished product release and end of shelf life specifications remain the same.			
□ 2. Unchanged additional (to European Pharmacopoeia) specifications for impurities and product specific requirements (e.g. particle size profiles, polymorphic form), if applicable.			
□ 3. The active substance will be tested immediately prior to use if no retest period is included in the European Pharmacopoeia certificate of suitability or if data to support a retest period is not provided.			
□ 4. The manufacturing process of the active substance, starting material/reagent/intermediate does not include the use of materials of human or animal origin for which an assessment of viral safety data is required.			
Documentation			
□ 1. Copy of the current (updated) European Pharmacopoeia certificate of suitability.			
□ 2. Amended page(s) of Part IIC and IIF (old Part IIE) or equivalent in the CTD format, if applicable			
□ 3. Where applicable, a document providing information of any materials falling within the scope of the <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> including those which are used in the manufacture of the active substance. The following information should be included for each such material: Name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals and its use. For the Centralised Procedure, this information should be included in an updated TSE table A (and B, if relevant). For Veterinary Medicinal Products an additional risk assessment is required for products intended for use in TSE-susceptible species.			
□ 4. The variation application form should clearly outline the “present” and “proposed” manufacturers as listed in section 2.5 of the (Part IA) application form.			
Note			
The reference to unchanged specifications for impurities, if applicable, in condition no. 2 should refer to new additional impurities. In notification no. 10 on minor change in the manufacturing process of the active substance, condition no. 1 stipulates that there is no change in the qualitative and quantitative impurity profile or in the physico-chemical properties. In notification no. 12 on change in specification of active substance tightening of specification limits or addition of new test parameters are allowed. One of the conditions for these changes to qualify as a type I notification is that the change should not be the result of unexpected events during manufacture. The conditions of these notifications should be borne in mind in the fulfilment of the conditions of notification no. 15.			

16 Submission of a new or updated TSE European Pharmacopoeia certificate of suitability for an active substance or starting material/reagent/intermediate in the manufacturing process of the active substance for a currently approved manufacturer and currently approved manufacturing process	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Substance in veterinary medicinal product for use in animal species susceptible to TSE	None	1, 2, 3	IB
b) Other substance	None	1, 2, 3	IA
Conditions: None			
Documentation			
□ 1. Copy of the current (updated) European Pharmacopoeia TSE certificate of suitability.			
□ 2. Amended page(s) of Part IIC or equivalent in the CTD format.			
□ 3. A document providing information of any materials falling within the scope of the <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> including those which are used in the manufacture of the active substance. The following information should be included for each such material: Name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals and its use. For the Centralised Procedure, this information should be included in an updated TSE table A (and B, if relevant). For Veterinary Medicinal Products an additional risk assessment is required for products intended for use in TSE-susceptible species.			

17 Change in:	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) the re-test period of the active substance	1, 2, 3	1, 2	IB
b) the storage conditions for the active substance	1, 2	1, 2	IB
Conditions			
□ 1. Stability studies have been done to the currently approved protocol. The studies must show that the agreed relevant specifications are still met.			
□ 2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture or because of stability concerns.			
□ 3. The active substance is not a biological substance.			
Documentation			
□ 1. Amendment to relevant sections of Part IIF (old Part IIE) or equivalent in the CTD format must contain results of appropriate real time stability studies; conducted in accordance with the relevant stability guidelines on at least two (three for biological medicinal products) pilot or production scale batches of the active substance in the authorised packaging material and covering the duration of the requested re-test period or requested storage conditions.			
□ 2. Copy of approved specifications of the active substance.			

18 Replacement of an excipient with a comparable excipient	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. Same functional characteristics of the excipient.			
<input type="checkbox"/> 2. The dissolution profile of the new product determined on a minimum of two pilot scale batches is comparable to the old one (no significant differences regarding comparability of Note for Guidance on Bio-availability and Bio-equivalence, Annex II; the principles contained in this note for guidance for medicinal products for human use should still be taken into account for veterinary medicinal products, if relevant). For herbal medicinal products where dissolution testing may not be feasible, the disintegration time of the new product is comparable to the old one.			
<input type="checkbox"/> 3. Any new excipient does not include the use of materials of human or animal origin for which assessment is required of viral safety data. For excipients in a veterinary medicinal product for use in animal species susceptible to TSE, a risk assessment has been carried out by the competent authority.			
<input type="checkbox"/> 4. It does not concern a medicinal product containing a biological active substance.			
<input type="checkbox"/> 5. Stability studies in accordance with the relevant guidelines have been started with at least two pilot scale or industrial scale batches and at least three months satisfactory stability data are at the disposal of the applicant and assurance that these studies will be finalised. Data will be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specification at the end of the approved shelf life (with proposed action).			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amended pages of Part IIA, IIB, IIC2, IIF1 (old IIE1) and IIG2 (old IIF2) or equivalent in the CTD format.			
<input type="checkbox"/> 2. Justification for the change/choice of excipients etc. must be given by appropriate development pharmaceuticals (including stability aspects and antimicrobial preservation where appropriate).			
<input type="checkbox"/> 3. For solid dosage forms, comparative dissolution profile data of at least two pilot scale batches of the finished product in the new and old composition. For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.			
<input type="checkbox"/> 4. Justification for not submitting a new bioequivalence study according to the current <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> .			
<input type="checkbox"/> 5. Either a European Pharmacopoeia certificate of suitability for any new component of animal susceptible to TSE risk or where applicable, documentary evidence that the specific source of the TSE risk material has been previously assessed by the competent authority and shown to comply with the scope of the current <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products</i> . The information should include the following information: Name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals, its use and evidence of its previous acceptance. For the Centralised Procedure this information should be included in an updated TSE table A (and B, if relevant). For Veterinary Medicinal Products an additional risk assessment is required for products intended for use in TSE-susceptible species.			
<input type="checkbox"/> 6. Data to demonstrate that the new excipient does not interfere with the finished product specification test method (if appropriate).			
<input type="checkbox"/> 7. The batch numbers of the batches used in the stability studies should be given.			
<input type="checkbox"/> 8. For veterinary medicines intended for use in food producing animal species, proof that the excipient is included in Annex II of Council Regulation (EEC) No 2377/90 or, if not, justification that the excipient does not have pharmacological activity at the dose at which it is administered to the target animal.			

19 Change in specification of an excipient	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Tightening of specification limits	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Addition of a new test parameter to the specification	2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
Conditions			
□ 1. The change is not a consequence of any commitment from previous assessments (e.g. made during the procedure for the marketing authorisation application or a type II variation procedure).			
□ 2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture.			
□ 3. Any change should be within the range of currently approved limits.			
□ 4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.			
□ 5. The change does not concern adjuvant for vaccines or a biological excipient.			
Documentation			
□ 1. Amendment of relevant section of Part IIC or equivalent in the CTD format.			
□ 2. Comparative table of current and proposed specifications.			
□ 3. Details of any new analytical method and summary of validation data.			
□ 4. Batch analysis data on two production batches for all tests in the new specification.			
□ 5. Where appropriate, comparative dissolution profile data for the finished product on at least one pilot batch containing the excipient complying with the current and proposed specification. For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.			
□ 6. Justification for not submitting a new bioequivalence study according to the current <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> , if relevant.			

20 Change in test procedure for an excipient	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Minor changes to an approved test procedure	1, 2, 3, 5	1	IA
b) Minor changes to an approved test procedure for a biological excipient	1, 2, 3	1, 2	IB
c) Other changes to a test procedure, including replacement of an approved test procedure by a new test procedure	2, 3, 4, 5	1, 2	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. The method of analysis should remain the same (e.g. a change in column length or temperature, but not a different type of column or method); no new impurities are detected.			
<input type="checkbox"/> 2. Appropriate (re-)validation studies have been performed in accordance with relevant guidelines.			
<input type="checkbox"/> 3. Results of method validation show new test procedure to be at least equivalent to the former procedure.			
<input type="checkbox"/> 4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.			
<input type="checkbox"/> 5. The substance is not a biological excipient.			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amendment to relevant sections of Part IIC or equivalent in the CTD format which includes a description of the analytical methodology, a summary of validation data, revised specifications for impurities (if applicable); amendment to relevant sections of Part IIG (old Part IIF) or equivalent in the CTD format, if applicable.			
<input type="checkbox"/> 2. Comparative validation results showing that the current test and the proposed one are equivalent.			

21 Submission of a new or updated European Pharmacopoeia certificate of suitability for an excipient	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) From a manufacturer currently approved	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
b) From a new manufacturer (replacement or addition)			
1. Sterile substance	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
2. Other substances	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
c) Substance in veterinary medicinal product for use in animal species susceptible to TSE	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
Conditions			
☐ 1. The finished product release and end of shelf life specifications remain the same.			
☐ 2. Unchanged additional (to European Pharmacopoeia) specifications for product specific requirements (e.g. particle size profiles, polymorphic form), if applicable.			
☐ 3. The manufacturing process of the excipient does not include the use of materials of human or animal origin for which an assessment of viral safety data is required.			
Documentation			
☐ 1. Copy of the current (updated) European Pharmacopoeia certificate of suitability.			
☐ 2. Amended page(s) of Part IIC or equivalent in the CTD format.			
☐ 3. Where applicable, a document providing information of any materials falling within the scope of the <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> including those which are used in the manufacture of the excipient. The following information should be included for each such material: Name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals and its use. For the Centralised Procedure, this information should be included in an updated TSE table A (and B, if relevant). For Veterinary Medicinal Products an additional risk assessment is required for products intended for use in TSE-susceptible species.			

22	Submission of a new or updated TSE European Pharmacopoeia certificate of suitability for an excipient	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	From a manufacturer currently approved or a new manufacturer (replacement or addition)	None	1, 2, 3	IA
b)	Substance in veterinary medicinal product for use in animal species susceptible to TSE	None	1, 2, 3	IB
Conditions: None				
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. Copy of the current (updated) TSE European Pharmacopoeia certificate of suitability.			
<input type="checkbox"/>	2. Amended page(s) of Part IIC or equivalent in the CTD format.			
<input type="checkbox"/>	3. A document providing information of any materials falling within the scope of the <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> including those which are used in the manufacture of the excipient. The following information should be included for each such material: Name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals and its use. For the Centralised Procedure, this information should be included in an updated TSE table A (and B, if relevant). For Veterinary Medicinal Products an additional risk assessment is required for products intended for use in TSE-susceptible species.			

23	Change in source of an excipient or reagent from a TSE risk to a vegetable or synthetic material	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Excipient or reagent used in manufacture of biological active substance or manufacture of a finished product containing biological active substance	1	1, 2	IB
b)	Other cases	1	1	IA
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. Excipient and finished product release and end of shelf life specifications remain the same.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. Declaration from the manufacturer of the material that it is purely of vegetable or synthetic origin.			
<input type="checkbox"/>	2. Study of equivalence of the materials and the impact on production of the final material.			

24 Change in synthesis or recovery of a non-pharmacopoeial excipient (when described in the dossier)	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	1, 2	1, 2, 3, 4	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. Specifications are not adversely affected; no change in qualitative and quantitative impurity profile or in physico-chemical properties.			
<input type="checkbox"/> 2. The excipient is not a biological substance.			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amendment to relevant sections of Part IIC or equivalent in the CTD format.			
<input type="checkbox"/> 2. Batch analysis data (in a comparative tabulated format) of at least two batches (minimum pilot scale) of the excipient manufactured according to the old and the new process.			
<input type="checkbox"/> 3. Where appropriate, comparative dissolution profile data for the finished product of at least two batches (minimum pilot scale). For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.			
<input type="checkbox"/> 4. Copy of approved and new (if applicable) specifications of the excipient.			

25 Change to comply with European Pharmacopoeia or with the national pharmacopoeia of a Member State	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Change of specification(s) of a former non-European pharmacopoeial substance to comply with European Pharmacopoeia or with the national pharmacopoeia of a Member State			
1. Active substance	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
2. Excipient	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
b) Change to comply with an update of the relevant monograph of the European Pharmacopoeia or national pharmacopoeia of a Member State			
1. Active substance	1, 2	1, 2	IA
2. Excipient	1, 2	1, 2	IA
Conditions			
□ 1. The change is made exclusively to comply with the pharmacopoeia.			
□ 2. Unchanged specifications (additional to the pharmacopoeia) for product specific properties (e.g. particle size profiles, polymorphic form), if applicable.			
Documentation			
□ 1. Amendment to relevant section of Part IIC or equivalent in the CTD format.			
□ 2. Comparative table of current and proposed specifications.			
□ 3. Batch analysis data on two production batches of the relevant substance for all tests in the new specification.			
□ 4. <i>Data to demonstrate the suitability of the monograph to control the substance, e.g. a comparison of the potential impurities with the transparency note of the monograph.</i>			
□ 5. Where appropriate, batch analysis data (in a comparative tabulated format) on two production batches of the finished product containing the substance complying with the current and proposed specification and additionally, where appropriate, comparative dissolution profile data for the finished product on at least one pilot batch. For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.			
□ 6. For biological medicinal products, demonstration that consistency of quality and of the production process is maintained.			

26 Change in the specifications of the immediate packaging of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Tightening of specification limits	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Addition of a new test parameter	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. The change is not a consequence of any commitments from previous assessments to review specification limits (e.g. made during the procedure for the marketing authorisation application or a type II variation procedure).			
<input type="checkbox"/> 2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture.			
<input type="checkbox"/> 3. Any change should be within the range of currently approved limits.			
<input type="checkbox"/> 4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amendment to relevant section of Part IIC or equivalent in the CTD format.			
<input type="checkbox"/> 2. Comparative table of current and proposed specifications.			
<input type="checkbox"/> 3. Details of any new analytical method and validation data.			
<input type="checkbox"/> 4. Batch analysis data on two batches for all tests in the new specification.			

27 Change to a test procedure of the immediate packaging of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Minor change to an approved test procedure	1, 2, 3	1	IA
b) Other changes to a test procedure, including replacement or addition of a test procedure	2, 3, 4	1, 2	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. The method of analysis should remain the same (e.g. a change in column length or temperature, but not a different type of column or method).			
<input type="checkbox"/> 2. Appropriate (re-)validation studies were performed in accordance with relevant guidelines.			
<input type="checkbox"/> 3. Results of method validation show new test procedure to be at least equivalent to the former procedure.			
<input type="checkbox"/> 4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amendment to relevant sections of Part IIC or equivalent in the CTD format which includes a description of the analytical methodology and a summary of validation data.			
<input type="checkbox"/> 2. Comparative validation results showing that the current test and the proposed one are equivalent.			

28 Change in any part of the (primary) packaging material not in contact with the finished product formulation (such as colour of flip-off caps, colour code rings on ampoules, change of needle shield (different plastic used))	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	1	1	IA
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. The change does not concern a fundamental part of the packaging material, which affects the delivery, use, safety or stability of the finished product.			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amendment to the relevant section of Part IIC or equivalent in the CTD format.			

29 Change in the qualitative and/or quantitative composition of the immediate packaging material	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Semi-solid and liquid pharmaceutical forms	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
b) All other pharmaceutical forms	1, 2, 3, 4	1, 4, 5	IA
	1, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. The product concerned is not a biological or sterile product.			
<input type="checkbox"/> 2. The change only concerns the same packaging type and material (e.g. blister to blister).			
<input type="checkbox"/> 3. The proposed packaging material must be at least equivalent to the approved material in respect of its relevant properties.			
<input type="checkbox"/> 4. Relevant stability studies in accordance with the relevant guidelines have been started with at least two pilot scale or industrial scale batches and at least three months' stability data are at the disposal of the applicant. Assurance is given that these studies will be finalised and that the data will be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specifications at the end of the approved shelf life (with proposed action).			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amendment to relevant sections of Part IIA, IIC and IIG (old Part II F) or equivalent in the CTD format.			
<input type="checkbox"/> 2. Appropriate data on the new packaging (comparative data on permeability e.g. for O ₂ , CO ₂ moisture).			
<input type="checkbox"/> 3. Proof must be provided that no interaction between the content and the packaging material occurs (e.g. no migration of components of the proposed material into the content and no loss of components of the product into the pack).			
<input type="checkbox"/> 4. The batch numbers of batches used in the stability studies should be indicated.			
<input type="checkbox"/> 5. Comparative of the current and proposed specifications, if applicable.			

30	Change (replacement, addition or deletion) in supplier of packaging components or devices (when mentioned in the dossier); spacer devices for metered dose inhalers are excluded	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Deletion of a supplier	1	1	IA
b)	Replacement or addition of a supplier	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IB
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. No deletion of packaging component or device.			
<input type="checkbox"/>	2. The qualitative and quantitative composition of the packaging components/device remain the same.			
<input type="checkbox"/>	3. The specifications and quality control method are at least equivalent.			
<input type="checkbox"/>	4. The sterilisation method and conditions remain the same, if applicable.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. Amended section Part IIC or equivalent in the CTD format.			
<input type="checkbox"/>	2. For devices for medicinal products for human use, proof of CE marking.			
<input type="checkbox"/>	3. Comparative table of current and proposed specifications, if applicable.			

31	Change to in-process tests or limits applied during the manufacture of the product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Tightening of in-process limits	1, 2, 3	1, 2	IA
		2, 3	1, 2	IB
b)	Addition of new tests and limits	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. The change is not a consequence of any commitment from previous assessments (e.g. made during the procedure for the marketing authorisation application or a type II variation procedure).			
<input type="checkbox"/>	2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture or because of stability concerns.			
<input type="checkbox"/>	3. Any change should be within the range of the currently approved limits.			
<input type="checkbox"/>	4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. Amended section Part IIB or equivalent in the CTD format, and IIE (old Part IID) or equivalent in the CTD format, where relevant.			
<input type="checkbox"/>	2. Comparative table of current and proposed specifications.			
<input type="checkbox"/>	3. Details of any new analytical method and validation data.			
<input type="checkbox"/>	4. Batch analysis data on two (three for biological medicinal products) production batches of the finished product for all tests in the new specification.			

32 Change in the batch size of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Up to 10-fold compared to the original batch size approved at the grant of the marketing authorisation	1, 2, 3, 4, 5	1, 4	IA
b) Downscaling down to 10-fold	1, 2, 3, 4, 5, 6,	1, 4	IA
c) Other situations	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB
Conditions			
□ 1. The change does not affect reproducibility and/or consistency of the product.			
□ 2. The change relates only to standard immediate release oral pharmaceutical forms and to non-sterile liquid forms.			
□ 3. Any changes to the manufacturing method and/or to the in-process controls are only those necessitated by the change in batch-size, e.g. use of different sized equipment.			
□ 4. Validation scheme is available or validation of the manufacture has been successfully carried out according to the current protocol with at least three batches at the proposed new batch size in accordance with the relevant guidelines.			
□ 5. It does not concern a medicinal product containing a biological active substance.			
□ 6. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture or because of stability concerns.			
□ 7. Relevant stability studies in accordance with the relevant guidelines have been started with at least one pilot scale or industrial scale batch and at least three months' stability data are at the disposal of the applicant. Assurance is given that these studies will be finalised and that the data will be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specifications at the end of the approved shelf life (with proposed action).			
Documentation			
□ 1. Amended section Part IIB or equivalent in the CTD format.			
□ 2. Batch analysis data (in a comparative tabulated format) on a minimum of one production batch manufactured to both the currently approved and the proposed sizes. Batch data on the next two full production batches should be made available upon request and reported by the marketing authorisation holder if outside specifications (with proposed action).			
□ 3. Copy of approved release and end-of-shelf life specifications.			
□ 4. The batch numbers (≥ 3) used in the validation study should be indicated or validation protocol (scheme) be submitted.			
□ 5. The batch numbers of batches used in the stability studies should be indicated.			

33 Minor change in the manufacture of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. The overall manufacturing principle remains the same.			
<input type="checkbox"/> 2. The new process must lead to an identical product regarding all aspects of quality, safety and efficacy.			
<input type="checkbox"/> 3. The medicinal product does not contain a biological active substance.			
<input type="checkbox"/> 4. In case of a change in the sterilisation process, the change is to a standard pharmacopoeial cycle only.			
<input type="checkbox"/> 5. Relevant stability studies in accordance with the relevant guidelines have been started with at least one pilot scale or industrial scale batch and at least three months' stability data are at the disposal of the applicant. Assurance is given that these studies will be finalised and that the data will be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specifications at the end of the approved shelf life (with proposed action).			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amended section Part IIB or equivalent in the CTD format.			
<input type="checkbox"/> 2. For semi-solid and liquid products in which the active substance is present in non-dissolved form: appropriate validation of the change including microscopic imaging of particles to check for visible changes in morphology; comparative size distribution data by an appropriate method.			
<input type="checkbox"/> 3. For solid dosage forms: dissolution profile data of one representative production batch and comparative data of the last three batches from the previous process; data on the next two full production batches should be available on request or reported if outside specification (with proposed action). For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.			
<input type="checkbox"/> 4. Justification for not submitting a new bioequivalence study according to the current <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> .			
<input type="checkbox"/> 5. In case of a change to the sterilisation process, validation data should be provided.			
<input type="checkbox"/> 6. Copy of approved release and end-of-shelf life specifications.			
<input type="checkbox"/> 7. Batch analysis data (in a comparative tabulated format) on a minimum of one batch manufactured to both the currently approved and the proposed process. Batch data on the next two full production batches should be made available upon request and reported by the marketing authorisation holder if outside specification (with proposed action).			
<input type="checkbox"/> 8. The batch numbers of batches used in the stability studies should be indicated.			

34	Change in the colouring system or the flavouring system currently used in the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Reduction or deletion of one or more components of the			
	1 colouring system	1, 2, 3, 4, 7	1, 2, 3	IA
	2 flavouring system	1, 2, 3, 4, 7	1, 2, 3	IA
b)	Increase, addition or replacement of one or more components of			
	1 colouring system	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB
	2 flavouring system	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. No change in functional characteristics of the pharmaceutical form e.g. disintegration time, dissolution profile.			
<input type="checkbox"/>	2. Any minor adjustment to the formulation to maintain the total weight should be made by an excipient which currently makes up a major part of the finished product formulation.			
<input type="checkbox"/>	3. The finished product specification has only been updated in respect of appearance/odour/taste and if relevant, deletion or addition of an identification test.			
<input type="checkbox"/>	4. Stability studies (long-term and accelerated) in accordance with relevant guidelines have been started with at least two pilot scale or industrial scale batches and at least three months' satisfactory stability data are at the disposal of the applicant and assurance that these studies will be finalised. Data shall be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specification at the end of the approved shelf life (with proposed action). In addition, where relevant, photo-stability testing should be performed.			
<input type="checkbox"/>	5. Any new proposed components must comply with the relevant Directives (e.g. Council Directive 78/25/EEC (OJ L 229, 15.8.1978, p. 63) as amended for colourants and Directive 88/388/EEC for flavours).			
<input type="checkbox"/>	6. Any new component does not include the use of materials of human or animal origin for which assessment is required of viral safety data or compliance with the current Note For Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products.			
<input type="checkbox"/>	7. Biological veterinary medicinal products for oral use for which the colouring or flavouring agent is important for the uptake by target animal species are excluded.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. Amended pages of Part II A, II B, II C2, II E1 or equivalent in the CTD format (including identification method for any new colorant, where relevant) and IIG (old Part IIF) or equivalent in the CTD format (if appropriate, where the end of shelf life specifications have been updated).			
<input type="checkbox"/>	2. The batch numbers of the batches used in the stability studies should be indicated.			
<input type="checkbox"/>	3. Sample of the new product, where applicable (see Notice to Applicants Requirements for samples in the Member States).			
<input type="checkbox"/>	4. Either a European Pharmacopoeia certificate of suitability for any new component of animal susceptible to TSE risk or where applicable, documentary evidence that the specific source of the TSE risk material has been previously assessed by the competent authority and shown to comply with the scope of the current <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products</i> . The following information should be included for each such material: Name of manufacturer, species and tissues from which the material is a derivative, country of origin of the source animals and its use. For the Centralised Procedure, this information should be included in an updated TSE table A (and B, if relevant). For Veterinary Medicinal Products an additional risk assessment is required for products intended for use in TSE-susceptible species.			
<input type="checkbox"/>	5. Data to demonstrate that the new excipient does not interfere with the finished product specification test methods, if appropriate.			

35 Change in coating weight of tablets or change in weight of capsule shells	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Immediate release oral pharmaceutical forms	1, 3, 4	1, 4	IA
b) Gastro-resistant, modified or prolonged release pharmaceutical forms	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. The dissolution profile of the new product determined on a minimum of two pilot scale batches, is comparable to the old one. For herbal medicinal products where dissolution testing may not be feasible, the disintegration time of the new product is comparable to the old one.			
<input type="checkbox"/> 2. The coating is not a critical factor for the release mechanism.			
<input type="checkbox"/> 3. The finished product specification has only been updated in respect of weight and dimensions, if applicable.			
<input type="checkbox"/> 4. Stability studies in accordance with the relevant guidelines have been started with at least two pilot scale or industrial scale batches and at least three months' satisfactory stability data are at the disposal of the applicant and assurance that these studies will be finalised. Data will be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specifications at the end of the approved shelf life (with proposed action).			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amended pages of Part IIA, IIB and IIF1 (old Part IIE1) or equivalent in the CTD format.			
<input type="checkbox"/> 2. Comparative dissolution profile data of at least two pilot scale batches of the new formulation and two production batches of the current formulation (no significant differences regarding comparability cf <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> , Annex II; the principles contained in this note for guidance for medicinal products for human use should still be taken into account for veterinary medicinal products if relevant). For herbal medicinal products, comparative disintegration data may be acceptable.			
<input type="checkbox"/> 3. Justification for not submitting a new bioequivalence study according to the current <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> .			
<input type="checkbox"/> 4. The batch numbers of the batches used in the stability studies should be indicated.			

36 Change in shape or dimensions of the container or closure	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Sterile pharmaceutical forms and biological medicinal products	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
b) Other pharmaceutical forms	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. No change in the qualitative or quantitative composition of the container.			
<input type="checkbox"/> 2. The change does not concern a fundamental part of the packaging material, which affect the delivery, use, safety or stability of the finished product.			
<input type="checkbox"/> 3. In case of a change in the headspace or a change in the surface/volume ratio, stability studies in accordance with the relevant guidelines have been started with at least two pilot scale (three for biological medicinal products) or industrial scale batches and at least three months' (six months for biological medicinal products) stability data are at the disposal of the applicant. Assurance is given that these studies will be finalised and that data will be provided immediately to the competent authorities if outside specifications or potentially outside specifications at the end of the approved shelf life (with proposed action).			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amended section of Part IIC or equivalent in the CTD format (including description, detailed drawing and composition of the container or closure material).			
<input type="checkbox"/> 2. The batch numbers of the batches used in the stability studies should be indicated, where applicable.			
<input type="checkbox"/> 3. Samples of the new container/closure where applicable (see NTA, Requirements for samples in the Member States).			

37 Change in the specification of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Tightening of specification limits	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Addition of a new test parameter	2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. The change is not a consequence of any commitment from previous assessments to review specification limits (e.g. made during the procedure for the marketing authorisation application or a type II variation procedure).			
<input type="checkbox"/> 2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture.			
<input type="checkbox"/> 3. Any change should be within the range of currently approved limits.			
<input type="checkbox"/> 4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.			
<input type="checkbox"/> 5. The test procedure does not apply to a biological active substance or biological excipient in the medicinal product.			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amendment to relevant section of Part IIF (old Part IIE) or equivalent in the CTD format.			
<input type="checkbox"/> 2. Comparative table of current and proposed specifications.			
<input type="checkbox"/> 3. Details of any new analytical method and validation data.			
<input type="checkbox"/> 4. Batch analysis data on two production batches of the finished product for all tests in the new specification.			

38 Change in test procedure of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Minor change to an approved test procedure	1, 2, 3, 4, 5	1	IA
b) Minor change to an approved test procedure for biological active substance or biological excipient	1, 2, 3, 4	1, 2	IB
b) Other changes to a test procedure, including replacement or addition of a test procedure	2, 3, 4, 5	1, 2	IB
Conditions			
□ 1. The method of analysis should remain the same (e.g. a change in column length or temperature, but not a different type of column or method).			
□ 2. Appropriate (re-)validation studies have been performed in accordance with the relevant guidelines.			
□ 3. Results of method validation show new test procedure to be at least equivalent to the former procedure.			
□ 4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.			
□ 5. The test procedure does not apply to a biological active substance or biological excipient in the medicinal product.			
Documentation			
□ 1. Amended section Part IIF (old Part IIE) or equivalent in the CTD format, which includes a description of the analytical methodology, a summary of validation data, revised specifications for impurities (if applicable); amendment to relevant sections of Part IIG (old Part IIF) or equivalent in the CTD format (if applicable).			
□ 2. Comparative validation results showing that the current test and the proposed one are equivalent.			

39 Change or addition of imprints, bossing or other markings (except scoring/break lines) on tablets or printing on capsules, including replacement, or addition of inks used for product marking	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	1, 2	1, 2	IA
Conditions			
☐ 1. Finished product release and end of shelf life specifications have not been changed (except for appearance).			
☐ 2. Any ink must comply with the relevant pharmaceutical legislation.			
Documentation			
☐ 1. Amendment to relevant sections of Part IIA, IIC (in case of new ink), IID and IIF (old Part IIE) or equivalent in the CTD format (including a detailed drawing or written description of the current and new appearance).			
☐ 2. Samples of the finished product where applicable (see NTA, Requirements for samples in the Member States).			

40 Change of dimensions of tablets, capsules, suppositories or pessaries without change in qualitative or quantitative composition and mean mass	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Gastro-resistant, modified or prolonged release pharmaceutical forms and scored tablets	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IB
b) All other tablets, capsules, suppositories and pessaries	1, 2	1, 4	IA
Conditions			
☐ 1. The dissolution profile of the reformulated product is comparable to the old one. For herbal medicinal products, where dissolution testing may not be feasible, the disintegration time of the new product compared to the old one.			
☐ 2. Release and end of shelf-life specifications of the product have not been changed (except for dimensions).			
Documentation			
☐ 1. Amendments to the relevant sections of parts IIB and IIF1 (old Part IIE1) (including a detailed drawing of the current and proposed situation).			
☐ 2. Comparative dissolution data on at least one pilot batch of the current and proposed dimensions (no significant differences regarding comparability cf <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> , Annex II; the principles contained in this note for guidance for medicinal products for human use should still be taken into account for veterinary medicinal products, if relevant). For herbal medicinal product comparative disintegration data may be acceptable.			
☐ 3. Justification for not submitting a new bioequivalence study according to the current <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i> .			
☐ 4. Samples of the finished product where applicable (see NTA, Requirements for samples in the Member States).			
☐ 5. Where applicable, data on breakability test of tablets at release must be given and commitment to submit data on breakability at the end of shelf life.			

41	Change in pack size of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	Change in the number of units (e.g. tablets, ampoules, etc.) in a pack			
	1. Change within the range of the currently approved pack sizes	1, 2	1, 3	IA
	2. Change outside the range of the currently approved pack sizes	1, 2	1, 2, 3	IB
b)	Change in the fill weight/fill volume of non-parenteral multi-dose products	1, 2	1, 2, 3	IB
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. New pack size should be consistent with the posology and treatment duration as approved in the summary of product characteristics.			
<input type="checkbox"/>	2. The primary packaging material remains the same.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. Amendments to the relevant sections of parts IIA, IIC and IIF (old Part IIE).			
<input type="checkbox"/>	2. Justification for the new pack-size, showing that the new size is consistent with the dosage regimen and duration of use as approved in the summary of product characteristics.			
<input type="checkbox"/>	3. Declaration that stability studies will be conducted in accordance with the relevant guidelines for products where stability parameters could be affected. Data to be reported only if outside specifications (with proposed action).			

42	Change in:	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a)	the shelf life of the finished product			
	1. As packaged for sale	1, 2, 3	1, 2	IB
	2. After first opening	1, 2	1, 2	IB
	3. After dilution or reconstitution	1, 2	1, 2	IB
b)	the storage conditions of the finished product or the diluted/reconstituted product	1, 2, 4	1, 2	IB
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. Stability studies have been done to the currently approved protocol. The studies must show that the agreed relevant specifications are still met.			
<input type="checkbox"/>	2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture or because of stability concerns.			
<input type="checkbox"/>	3. The shelf life does not exceed five years.			
<input type="checkbox"/>	4. The product is not a biological medicinal product.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. Amendment to relevant sections of Part IIG (old Part IIF) or equivalent in the CTD format must contain results of appropriate real time stability studies conducted in accordance with the relevant stability guidelines on at least two production scale batches of the finished product in the authorised packaging material and/or after first opening or reconstitution, as appropriate; where applicable, results of appropriate microbiological testing should be included.			
<input type="checkbox"/>	2. Copy of approved end of shelf life finished product specification and where applicable, specifications after dilution/reconstitution or first opening.			

43 Addition or replacement or deletion of a measuring or administration device not being an integrated part of the primary packaging (spacer devices for metered dose inhalers are excluded)	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Medicinal products for human use			
1. Addition or replacement	1, 2	1, 2, 4	IA
2. Deletion	3		IB
b) Veterinary medicinal products	1, 2	1, 3, 4	IB
Conditions			
□ 1. The proposed measuring device must accurately deliver the required dose for the product concerned in line with the approved posology and results of such studies should be available.			
□ 2. The new device is compatible with the medicinal product.			
□ 3. The medicinal product can still be accurately delivered.			
Documentation			
□ 1. Amended sections of Part IIA and Part IIC or equivalent in the CTD format (including description, detailed drawing and composition of the device material and supplier where appropriate).			
□ 2. Proof of CE marking.			
□ 3. Reference to CE marking for device, where applicable, or data to demonstrate accuracy, precision and compatibility of the device if no CE marking is available.			
□ 4. Samples of the new device where applicable (see NTA, Requirements for samples in the Member States).			

44 Change in specification of a measuring or administration device for veterinary medicinal products	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Tightening of specification limits	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Addition of a new test parameter	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Conditions			
<input type="checkbox"/> 1. The change is not a consequence of any commitment from previous assessments to review specification limits (e.g. made during the procedure for the marketing authorisation application or a type II variation procedure).			
<input type="checkbox"/> 2. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture.			
<input type="checkbox"/> 3. Any change should be within the range of currently approved limits.			
<input type="checkbox"/> 4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.			
Documentation			
<input type="checkbox"/> 1. Amendment of relevant section of Part IIC or equivalent in the CTD format.			
<input type="checkbox"/> 2. Comparative table of current and proposed specifications.			
<input type="checkbox"/> 3. Details of any new analytical method and summary of validation data.			
<input type="checkbox"/> 4. Batch analysis data on two production batches for all tests in the new specification.			

45 Change in test procedure of a measuring or administration device for veterinary medicinal products	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Minor change to an approved test procedure	1, 2, 3	1	IA
b) Other changes to a test procedure, including replacement of approved test procedure by new test procedure	2, 3, 4	1, 2	IB
Conditions			
☐ 1. The new or updated test procedure is demonstrated to be at least equivalent to the former test procedure.			
☐ 2. Appropriate (re-)validation studies have been performed in accordance with the relevant guidelines.			
☐ 3. Results of method validation show new test procedure to be at least equivalent to the former procedure.			
☐ 4. Any new test method does not concern a novel non-standard technique or a standard technique used in a novel way.			
Documentation			
☐ 1. Amendment to relevant sections of Part IIC or equivalent in the CTD format which includes a description of the analytical methodology and a summary of validation data.			
☐ 2. Comparative validation results showing that the current test and the proposed one are equivalent.			

46	Change in the summary of product characteristics of an essentially similar product following a Commission Decision for a referral for an original medicinal product in accordance with Article 30 of Directive 2001/83/EC or Article 34 of Directive 2001/82/EC (for Mutual Recognition Procedure only, Regulation 1084/2003)	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1, 2	1	IB
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. The proposed summary of product characteristics is identical for the concerned sections to that annexed to the Commission Decision on the referral procedure for the original product.			
<input type="checkbox"/>	2. The application is submitted within 90 days after the publication of the Commission Decision.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. A copy of the summary of product characteristics attached to the Commission Decision on the relevant referral procedure.			

46	Change in the summary of product characteristics, labelling and package leaflet/insert as a consequence of a final opinion in the context of a referral procedure in accordance with Articles 31 and 32 of Directive 2001/83/EC or Articles 35 and 36 of Directive 2001/82/EC (for Centralised Procedure only, Regulation 1085/2003)	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
		1	1, 2	IB
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. The variation only concerns the introduction of changes to the summary of product characteristics, labelling and package leaflet/insert in order to take account of a scientific opinion delivered in the context of a referral in accordance with Articles 31 and 32 of Directive 2001/83/EC or Articles 35 and 36 of Directive 2001/82/EC.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. Copy of the letter from EMEA/CXMP informing the marketing authorisation holder about the scientific opinion of CXMP and requesting specific changes to the summary of product characteristics, labelling and package leaflet/insert resulting from the opinion.			
<input type="checkbox"/>	2. Letter of undertaking, if requested by EMEA/CXMP.			

47	Deletion of: (for Centralised Procedure only, Regulation 1085/2003)	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
	a) a pharmaceutical form	1	1,2	IA
	b) a strength	1	1,2	IA
	c) a pack-size(s)	1	1,2	IA
Conditions				
<input type="checkbox"/>	1. The remaining product presentation(s) must be adequate for the dosing instructions and treatment duration as mentioned in the summary of product characteristics.			
Documentation				
<input type="checkbox"/>	1. Reason for deletion of the pharmaceutical form, strength and/or pack-size(s) and declaration that no safety concerns exist for the product.			
<input type="checkbox"/>	2. Declaration that the remaining product presentation(s) are adequate for the dosing instructions and treatment duration as mentioned in the summary of product characteristics.			

ANNEXE 7

FORMULAIRE DE DEMANDE DE MODIFICATION

APPLICATION FOR VARIATION TO A MARKETING AUTHORISATION

HUMAN

VETERINARY

- NATIONAL AUTHORISATION IN MRP
 COMMUNITY AUTHORISATION
 NATIONAL AUTHORISATION ONLY

MRP variation number^{1A}: / / / / /
EMA variation number^{1B}: EMEA/ / / / /

Reference Member State

AT BE CY CZ DE DK EE EL ES FI FR HU IE IS IT
 LI LT LU LV MT NL NO PL PT SE SI SK UK

Concerned Member State(s)

AT BE CY CZ DE DK EE EL ES FI FR HU IE IS IT
 LI LT LU LV MT NL NO PL PT SE SI SK UK NONE

Type of Application

- Type IA
 Type IB
 Type II

- Safety
 Indication

Condition (indication) listed in the Human "Register of designated Orphan Medicinal Products"² Yes No

- following Urgent Safety Restriction
 Quality
 Other
 Annual variation for human influenza vaccines

^{1A} Human Medicinal Products: Number to be completed by the Marketing Authorisation Holder, reflecting the correct sequential Mutual Recognition Procedure Number according to Chapter 1 of the 'Best Practice Guides for the submission and processing of variations in the Mutual Recognition Procedure' (<http://heads.medagencies.org/>)

Veterinary Medicinal Products: Variation number to be issued by the Reference Member State before submission of the application according to the corresponding VMRFG Best Practice Guide (<http://www.hevra.org>)

^{1B} Number to be completed by the Marketing Authorisation Holder, reflecting the correct sequential EMEA procedure number (and not the MAH's numbering system) which takes into account any previous/ongoing variation, notification, extension, renewal and annual re-assessment procedures for the product concerned.

² as published by the European Commission (<http://pharmacos.eudra.org/F2/register/index.htm>)

(Invented)Name:	Name and address of MA holder:
Active substance(s):	Name and address of Contact ⁴ :
Pharmaceutical form(s) and strength(s) ³ :	Telephone number:
MA number(s) ³ :	Fax number:
	E-mail:
	Applicant's reference:

³ For centrally authorised products this information, including packaging and pack-size(s), may be provided in tabular format in a separate appendix (cf. Annex A to CHMP/CVMP Opinions).

⁴ As specified in section 2.4.3 in Part IA. If different, attach letter of authorisation.

TYPE IA and IB CHANGES (Tick the appropriate change required)

Copy of the relevant page(s) from the Guideline for this change is attached and the relevant boxes for conditions and documentations are ticked

Note:

- In case of a Type II application, delete the complete list of Type I changes below.
- In case of a Type I notification, delete those Type I changes which are not applicable.

	Main Change		consequential change ⁵	
	IA	IB	IA	IB
1 Change in the name and/or address of the marketing authorisation holder	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
2 Change in the name of the medicinal product		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3 Change in name of the active substance	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
4 Change in the name and/or address of a manufacturer of the active substance where no Ph.Eur.Certificate of Suitability is available	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
5 Change in the name and/or address of a manufacturer of the finished product	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
6 Change in ATC Code				
a) Medicinal products for human use	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Medicinal products for veterinary use	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
7 Replacement or addition of a manufacturing site for part or all of the manufacturing process of the finished product				
a) Secondary packaging site for all types of pharmaceutical forms	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Primary packaging site				
1. Solid pharmaceutical forms, e.g. tablets and capsules	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
2. Semi-solid or liquid pharmaceutical forms		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3. Liquid pharmaceutical forms (suspensions, emulsions)		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
c) All other manufacturing operations except batch release		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
8 Change to batch release arrangements and quality control testing of the finished product				
a) Replacement or addition of a site where batch control/testing takes place	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Replacement or addition of a manufacturer responsible for batch release				
1. not including batch control/testing	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
2. including batch control/testing	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
9 Deletion of any manufacturing site (including for an active substance, intermediate or finished product, packaging site, manufacturer responsible for batch release, site where batch control takes place)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
10 Minor change in the manufacturing process of the active substance		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
11 Change in batch size of active substance or intermediate				
a) Up to 10-fold compared to the original batch size approved at the grant of the marketing authorisation	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Downscaling	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
c) More than 10-fold compared to the original batch size approved at the grant of the marketing authorisation		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
12 Change in the specification of an active substance or a starting material/intermediate/reagent used in the manufacturing process of the active substance				
a) Tightening of specification limits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Addition of a new test parameter to the specification of				
1. An active substance		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

	Main Change		consequential change ⁵	
	IA	IB	IA	IB
2. A starting material/intermediate/ reagent used in the manufacturing process of the active substance		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
13 Change in test procedure for active substance or starting material, intermediate, or reagent used in the manufacturing process of the active substance				
a) Minor change to an approved test procedure	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Other changes to a test procedure, including replacement or addition of a test procedure		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
14 Change in the manufacturer of the active substance or starting material/reagent/intermediate in the manufacturing process of the active substance where no Ph. Eur. Certificate of Suitability is available				
a) Change in site of the already approved manufacturer (replacement or addition)		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) New manufacturer (replacement or addition)		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
15 Submission of a new or updated Ph. Eur. Certificate of Suitability for an active substance or starting material/reagent/intermediate in the manufacturing process of the active substance				
a) From a manufacturer currently approved	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) From a new manufacturer (replacement or addition)				
1. Sterile substance		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2. Other substances	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
c) Substance in veterinary medicinal product for use in animal species susceptible to TSE		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
16 Submission of a new or updated TSE Ph. Eur. Certificate of Suitability for an active substance or starting material/reagent/intermediate in the manufacturing process of the active substance for a currently approved manufacturer and currently approved manufacturing process				
a) Substance in veterinary medicinal product for use in animal species susceptible to TSE		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) Other substances	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
17 Change in :				
a) The re-test period of the active substance		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) The storage conditions for the active substance		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
18 Replacement of an excipient with a comparable excipient		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
19 Change in specification of an excipient				
a) Tightening of specification limits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Addition of a new test parameter to the specification		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
20 Change in test procedure for an excipient				
a) Minor change to an approved test procedure	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Minor change to an approved test procedure for a biological excipient		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
c) Other changes to a test procedure, including replacement of an approved test procedure by a new test procedure		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
21 Submission of a new or updated Ph. Eur. Certificate of Suitability for an excipient				
a) From a manufacturer currently approved	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) From a new manufacturer (replacement or addition)				
1. Sterile substance		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2. Other substances	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
c) Substance in veterinary medicinal product for use in animal species susceptible to TSE		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
22 Submission of a new or updated TSE Ph. Eur. Certificate of Suitability for an excipient				
a) From a manufacturer currently approved or a new manufacturer (replacement or addition)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Excipient in veterinary medicinal product for use in animal species susceptible to TSE		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
23 Change in source of an excipient or reagent from a TSE risk to a vegetable or synthetic material				

	Main Change		consequential change ⁵	
	IA	IB	IA	IB
a) Excipient or reagent used in manufacture of biological active substance or manufacture of a finished product containing biological active substance		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) Other cases	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
24 Change in synthesis or recovery of a non-pharmacopoeial excipient (when described in the dossier)		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
25 Change to comply with Ph. Eur. or with the national pharmacopoeia of a Member State				
a) Change of specification(s) of a former non-European pharmacopoeial substance to comply with Ph. Eur. or with the national pharmacopoeia of a Member State				
1. Active substance		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2. Excipient		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) Change to comply with an update of the relevant monograph of the Ph. Eur. or national pharmacopoeia of a Member State				
1. Active substance	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
2. Excipient	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
26 Change in the specifications of the immediate packaging of the finished product				
a) Tightening of specification limits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Addition of a new test parameter		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
27 Change to a test procedure of the immediate packaging of the finished product				
a) Minor change to an approved test procedure	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Other changes to a test procedure, including replacement or addition of a test procedure		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
28 Change in any part of the (primary) packaging material not in contact with the finished product formulation (such as colour of flip-off caps, colour code rings on ampoules, change of needle shield (different plastic used))	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
29 Change in the qualitative and/or quantitative composition of the immediate packaging material				
a) Semi-solid and liquid pharmaceutical forms		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) All other pharmaceutical forms	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30 Change (replacement, addition or deletion) in supplier of packaging components or devices (when mentioned in the dossier), spacer devices for metered dose inhalers are excluded				
a) Deletion of a supplier	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Replacement or addition of a supplier		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
31 Change to in-process tests or limits applied during the manufacture of the product				
a) Tightening of in-process limits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Addition of new tests and limits		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
32 Change in batch size of the finished product				
a) Up to 10-fold compared to the original batch size approved at the grant of the marketing authorisation	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Downscaling down to 10-fold	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
c) Other situations		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
33 Minor change in the manufacture of the finished product		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
34 Change in the colouring system or the flavouring system currently used in the finished product				
a) Reduction or deletion of one or more components of the				
1. Colouring system	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
2. Flavouring system	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Increase, addition or replacement of one or more components of				
1. Colouring system		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2. Flavouring system		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
35 Change in coating weight of tablets or change in weight of capsule shells				
a) Immediate release oral pharmaceutical forms	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Gastro-resistant, modified or prolonged release pharmaceutical forms		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

	Main Change		consequential change ⁵	
	IA	IB	IA	IB
36 Change in shape or dimensions of the container or closure				
a) Sterile pharmaceutical forms and biological medicinal products		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) Other pharmaceutical forms	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
37 Change in the specification of the finished product				
a) Tightening of specification limits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Addition of a new test parameter		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
38 Change in test procedure of the finished product				
a) Minor change to an approved test procedure	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Minor change to an approved test procedure for biological active substance or biological excipient		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
c) Other changes to a test procedure, including replacement or addition of a test procedure		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
39 Change or addition of imprints, bossing or other markings (except scoring/break lines) on tablets or printing on capsules, including replacement, or addition of inks used for product marking	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
40 Change of dimensions of tablets, capsules, suppositories or pessaries without change in qualitative or quantitative composition and mean mass				
a) Gastro-resistant, modified or prolonged release pharmaceutical forms and scored tablets		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) All other tablets, capsules, suppositories and pessaries	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
41 Change in pack size of the finished product				
a) Change in the number of units (e.g. tablets, ampoules, etc.) in a pack				
1. Change within the range of the currently approved pack sizes	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
2. Change outside the range of the currently approved pack sizes		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) Change in the fill-weight/fill volume of non-parenteral multi-dose products		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
42 Change in :				
a) The shelf-life of the finished product				
1. As packaged for sale		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2. After first opening		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3. After dilution or reconstitution		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) The storage conditions of the finished product or the diluted/reconstituted product		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
43 Addition, replacement or deletion of a measuring or administration device not being an integrated part of the primary packaging (spacer devices for metered dose inhalers are excluded)				
a) Medicinal products for human use				
1. Addition or replacement	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
2. Deletion		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
b) Veterinary medicinal products		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
44 Change in specification of a measuring device or administration device for veterinary medicinal products				
a) Tightening of specification limits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Addition of a new test parameter		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
45 Change in test procedure of a measuring or administration device for veterinary medicinal products				
a) Minor change to an approved test procedure	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) Other changes to a test procedure, including replacement of approved test procedure by new test procedure		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

For National Authorisation only

	Main Change		consequential change ⁵	
	IA	IB	IA	IB
46 Change in the Summary of Product Characteristics of an essentially similar product following a Commission Decision for a referral for an original medicinal product in accordance with Article 30 of Directive 2001/83/EC or Article 34 of Directive 2001/82/EC		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

For Community (Centralised) Authorisation only

	Main Change		consequential change ⁵	
	IA	IB	IA	IB
46 Change in the Summary of Product Characteristics, labelling and package leaflet/insert as a consequence of a final opinion in the context of a referral procedure in accordance with Articles 31 and 32 of Directive 2001/83/EC or Articles 35 and 36 of Directive 2001/82/EC		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
47 Deletion of:				
a) A pharmaceutical form	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
b) A strength	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
c) A pack size(s)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	

⁵ Certain consequential changes may not be valid and the presence of a tick box does not necessarily indicate its acceptance. A consequential change(s) can either be of the same type, or has to be a less stringent change (eg. a Type IB with a consequential Type IB or Type IA is possible, but not a Type IA with a consequential Type IB).

TYPE II CHANGES (Tick the appropriate change required)

for human medicinal products only			for veterinary medicinal products only		
Change to Module 1	<input type="checkbox"/>	Overview	<input type="checkbox"/>	Change to Part I dossier	<input type="checkbox"/>
Change to Module 2	<input type="checkbox"/>	Summary	<input type="checkbox"/>	Change to Part II dossier	<input type="checkbox"/>
Change to Module 3	<input type="checkbox"/>	Updated	<input type="checkbox"/>	Change to Part III dossier	<input type="checkbox"/>
Change to Module 4	<input type="checkbox"/>		Addendum	<input type="checkbox"/>	Change to Part IV dossier
Change to Module 5	<input type="checkbox"/>				
				Expert Report	<input type="checkbox"/>
				Updated	<input type="checkbox"/>
				Addendum	<input type="checkbox"/>

OTHER APPLICATION(S) *(Please provide brief information on any ongoing variation or other variation(s) submitted in parallel, or renewal application(s), or line-extension(s))*

SCOPE *(Please specify scope of the change(s) in a concise way)*

BACKGROUND FOR CHANGE & JUSTIFICATION FOR CONSEQUENTIAL CHANGES (if applicable)
(Please give brief background explanation for the proposed changes to your MA, as well as a justification in case of consequential changes)

PRESENT^{6,7}	PROPOSED^{6,7}

⁶ Specify the precise present and proposed wording or specification.

⁷ For SPC, labelling and package leaflet/insert changes, underline or highlight the changed words presented in the table above or provide as a separate Annex

The following amended product information text proposals (Annexes) are included, where applicable:

- Summary of Product Characteristics*
- Labelling*
- Package leaflet/insert*
- Mock-ups⁸*
- Specimens⁸*

⁸ see Chapter 7 of Volume 2A or 6A of the Notice to Applicants

Declaration of the Applicant for Type IA or Type IB:

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

- There are no other changes than those identified in this application (except for those addressed in other variations submitted in parallel; such parallel variations should be specified under 'Other*

Application(s)';

- The change(s) will not adversely affect the quality, efficacy or safety of the product;*
 All conditions as set for the notification(s) concerned are fulfilled;
 The required documents as specified for the notification(s) concerned have been submitted;
 Where applicable, national/EMEA fees have been paid;
 This notification has been submitted simultaneously in RMS and all CMSs (for products within

the

Mutual Recognition Procedure) or both to EMEA and Rapporteur only (for products within

the

Centralised Procedure).

Change will be implemented from: *Next production run/next printing*
 Date: _____

Declaration of the Applicant for Type II:

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

There are no other changes than those identified in this application (except for those addressed in other variations submitted in parallel; such parallel variations have to be specified under 'Other

Application(s)');

Where applicable, national/EMEA fees have been paid;

This application has been submitted simultaneously in RMS and all CMSs (for products within the Mutual Recognition Procedure) or both to EMEA and all CPMP/CVMP members (for products within the Centralised Procedure).

Change will be implemented from: Next production run/next printing

Date: _____

Fees paid (if applicable) Amount

Please specify fee category under National/Community rules

Orphan Drug fee exemption granted (attach fee Notification of the competent authority)

Main Signatory⁹ _____

Status (Job title) _____

Print name _____

Date _____

Second Signatory _____

Status (Job title) _____

Print name _____

Date _____

⁹The main signatory is mandatory

Mutual Recognition Variation Number: / / / / /

Name of the Medicinal Product: _____

Marketing Authorisation Number(s): _____

(For Official Use Only)

NOTIFICATION TO APPLICANT FOR TYPE II VARIATION

Please quote the MR Variation number, the name of the medicinal product and the MA number in any future correspondence.

- A valid application has been received by the Competent Authority and where applicable by all Concerned Member States.
- Fees paid (*for National use*) _____
- Procedure start date is _____
- Application invalid (*reasons below*).
- Supplementary information is requested as detailed below.
Please respond by _____ (*date*)
- The Competent Authority consents to your request to vary the Marketing Authorisation.
- The Competent Authority refuses your request to vary the Marketing Authorisation (*reasons below*).

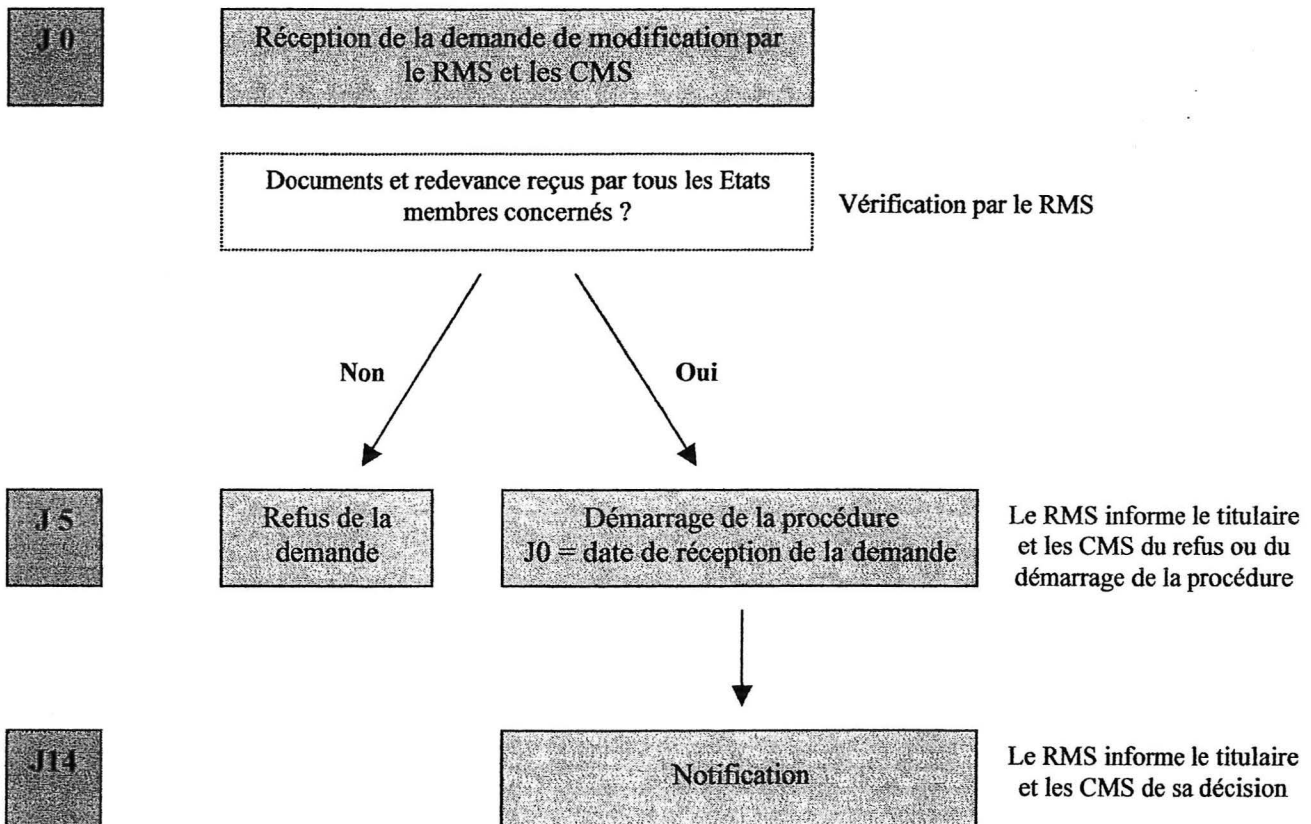
Signed _____ Date _____

Member State/Agency _____ Contact _____

SUPPLEMENTARY INFORMATION REQUESTED ON / REASONS:

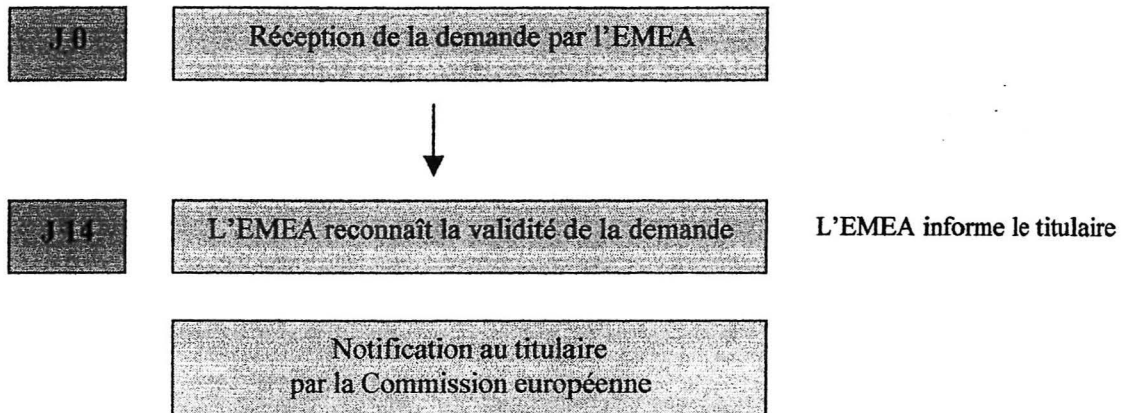
ANNEXE 8

MODIFICATION DE TYPE IA EN PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE



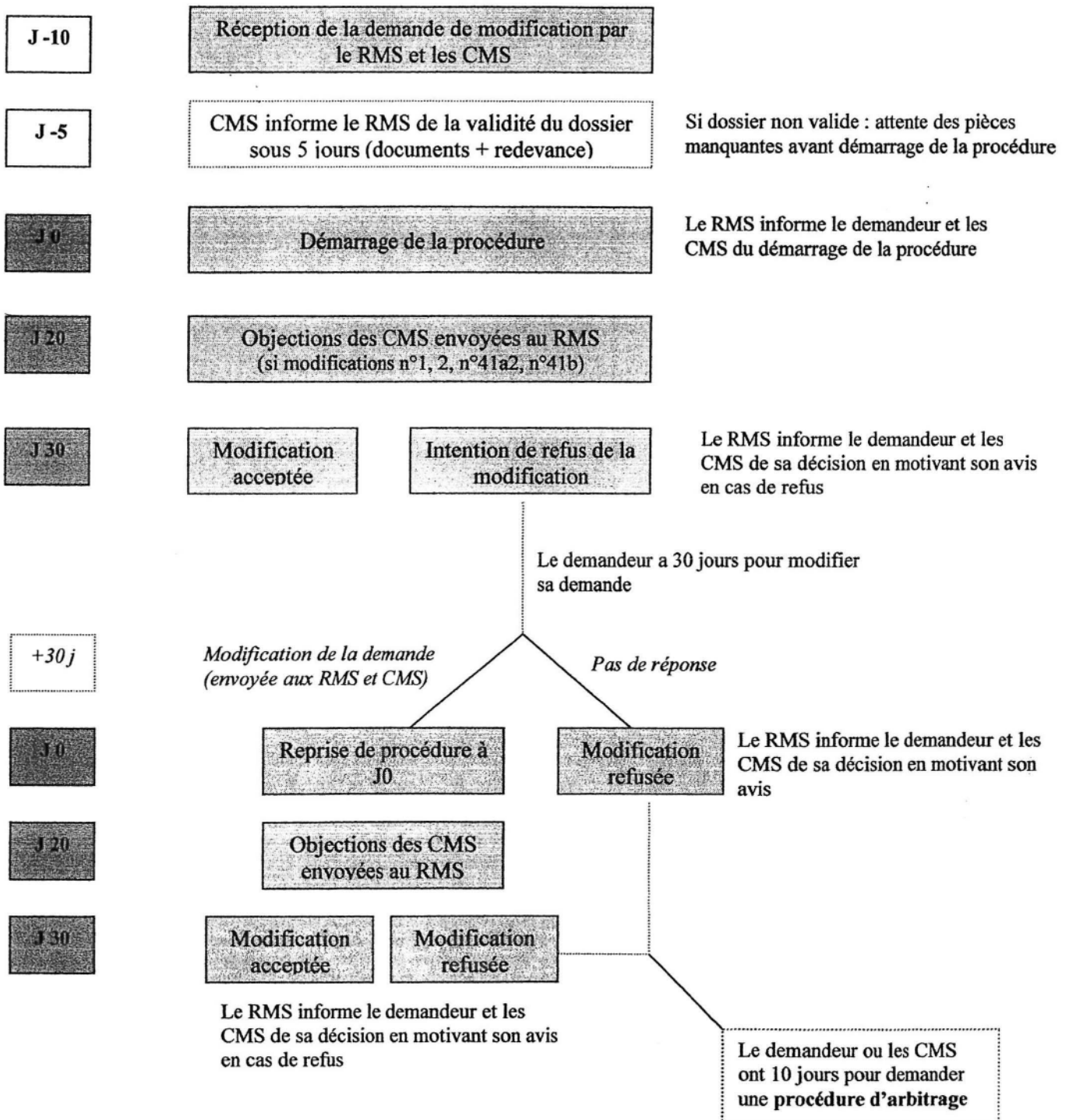
ANNEXE 9

MODIFICATION DE TYPE IA EN PROCEDURE CENTRALISEE



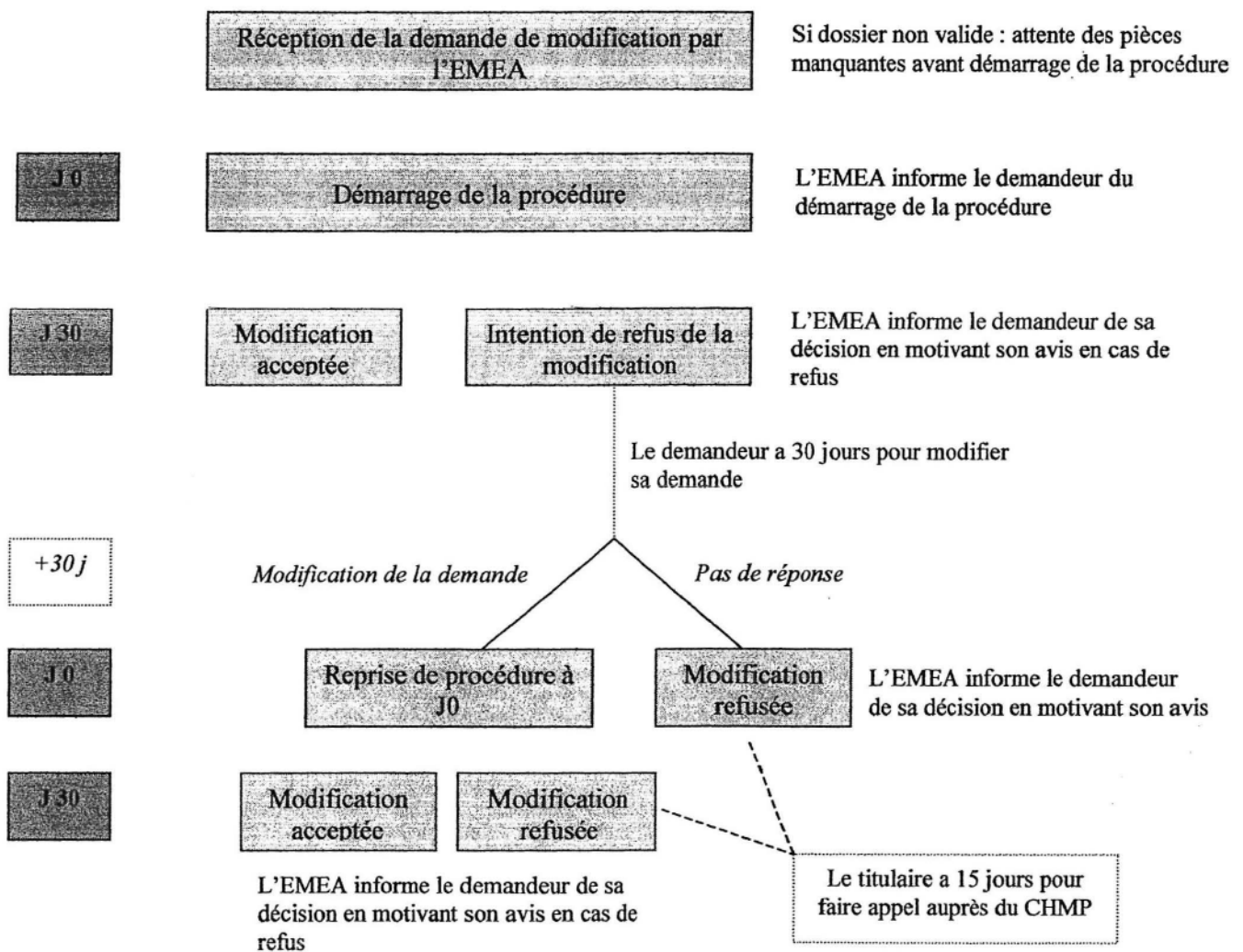
ANNEXE 10

MODIFICATION DE TYPE IB EN PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE



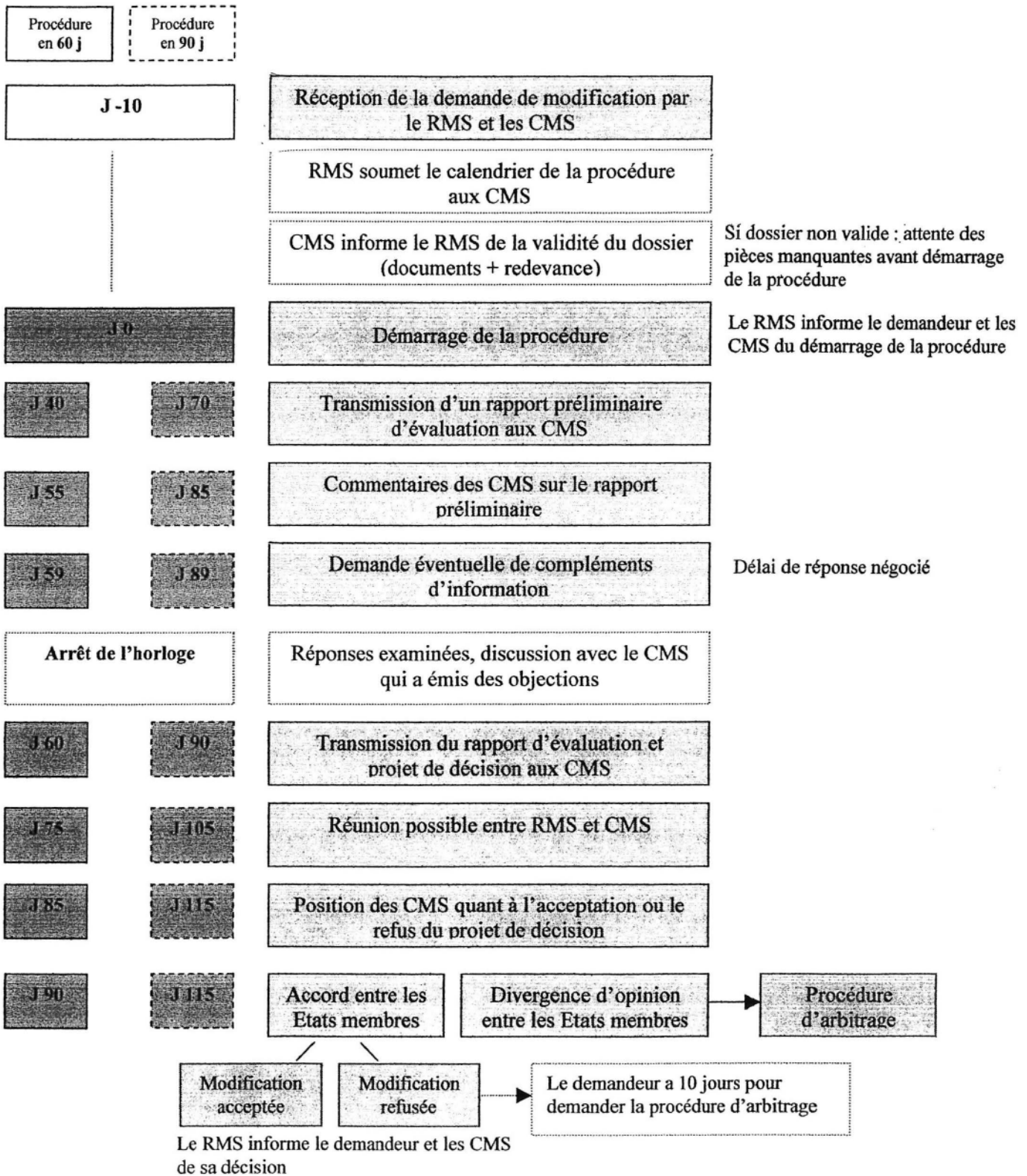
ANNEXE 11

MODIFICATION DE TYPE IB EN PROCEDURE CENTRALISEE



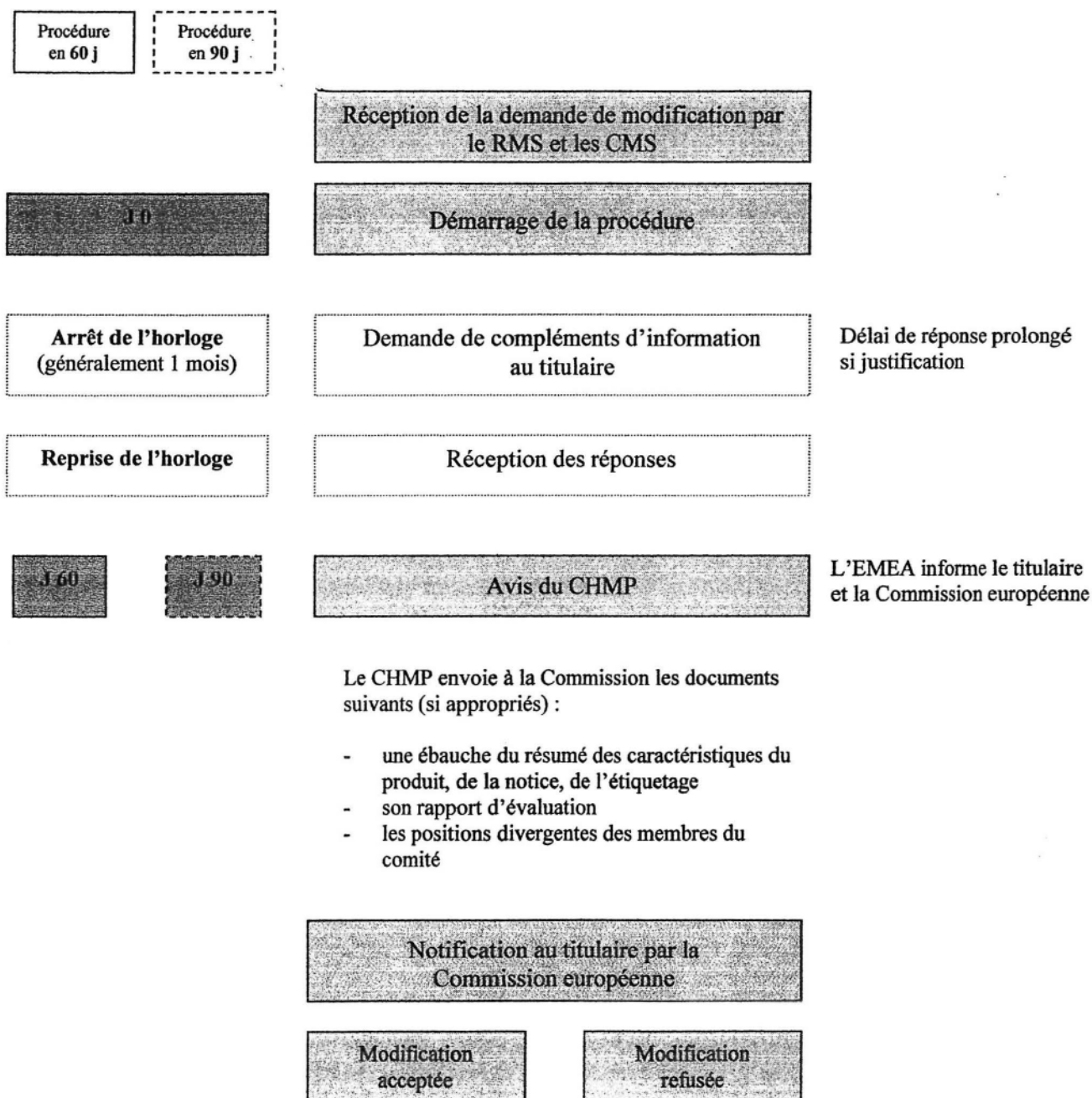
ANNEXE 12

MODIFICATION DE TYPE II EN PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE



ANNEXE 13

MODIFICATION DE TYPE II EN PROCEDURE CENTRALISEE



Le titulaire a 15 jours pour faire appel auprès du CHMP





Serment

des

Apothécaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



THESE PRESENTEE PAR

Thérèse Thanh-Lan PAILLET [Données à caractère personnel]

SOUTENUE le 10 Novembre 2004.

**LES MODIFICATIONS DU DOSSIER D'AMM
LES EXIGENCES DE L'AFSSAPS SUIVANT
LA NOUVELLE REGLEMENTATION EUROPEENNE**

Tout médicament mis sur le marché doit faire l'objet au préalable d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) demandée auprès des autorités compétentes. Le dossier d'AMM soumis doit décrire tous les essais effectués sur le médicament afin de démontrer sa qualité, sa sécurité, son efficacité d'emploi et doit être le reflet exact de ce qui est fait en production.

Toute modification du dossier doit être autorisée par les autorités compétentes. Une nouvelle réglementation européenne relative aux modifications est entrée en vigueur depuis octobre 2003. Elle a pour but de faciliter la soumission des demandes avec l'introduction d'une procédure plus rapide pour les modifications mineures de types IA. Cette nouvelle classe de modifications exige de la part du demandeur le dépôt d'un dossier complet et précis pour permettre son instruction par les autorités compétentes. L'objectif de ce mémoire est de sensibiliser les industriels du médicament aux nouvelles exigences de l'AFSSAPS.

MOTS-CLES :

Modifications – Autorisation de Mise sur le Marché – Exigences de l'AFSSAPS – Réglementation Européenne.

JURY :

Président du jury et Directeur de thèse:

Monsieur Denis WOUESSIDJEWÉ, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Membres :

Madame Martine DELETRAZ, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Madame Sophie LALAUE, Responsable de l'Unité des Modifications, AFSSAPS, Saint-Denis

Madame Annick VILLET, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

[Données à caractère personnel]