

Modifications nationales type II du Module 3

Clarification de la stratégie d'évaluation

15.12.2010

1. Introduction

Les modifications nationales de type II représentent actuellement une part importante du travail des évaluateurs de la qualité. Ceci est dû au nombre considérable de demandes (environ 250 par an) mais également à la durée d'évaluation attribuée à chaque demande.

La durée totale d'évaluation de ces modifications nationales de type II du module 3 a déjà été réduite par d'autres initiatives :

- La transposition du système de classification du règlement européen CE/1234/2008 révisé en droit national le 01/01/2010 a significativement réduit le nombre de demandes de modifications de type II.
- La mise en place d'une procédure de type MRP (MRP-like procedure) pour des modifications de la qualité de type II facilite l'approbation des demandes nationales qui ont déjà été approuvées dans d'autres États membres. Il s'agit d'une initiative purement nationale et celle-ci est uniquement applicable lorsque la demande de modification a déjà été approuvée dans un autre État membre.

La procédure de répartition des tâches (worksharing procedure), telle que décrite à l'article 20 du Règlement CE/1234/2008, peut également contribuer à réduire la durée d'évaluation requise pour des modifications nationales de type II. Cette procédure nécessite que la modification soit soumise simultanément aux autorités des différents États membres concernés. Une autorité de référence effectue l'évaluation et informe les autres autorités des résultats.

La stratégie décrite dans ce document représente une contribution supplémentaire à l'effort de rationalisation. Son objectif est d'optimiser la procédure pour les modifications de type II du module 3 pour lesquelles une évaluation nationale reste nécessaire.

La stratégie optimisée sera mise en place le 01/12/2010.

2. Clarification de la stratégie

L'évaluation de la documentation présentée à l'appui des modifications analytiques de type II engendre souvent de nombreuses questions, dont certaines ne sont pas directement liées aux changements proposés dans la demande de modification. Cela peut retarder significativement l'approbation de certaines demandes de modification. De plus, l'évaluation des réponses contribue de manière significative à la charge de travail des évaluateurs.

Les questions qui ne sont pas liées directement aux changements proposés sont dues en partie à un manque de transparence dans le formulaire de demande de modification quant au champ d'application de la modification et/ou aux changements proposés. D'un autre côté, les évaluateurs considèrent les procédures de modification de type II comme une opportunité d'émettre des recommandations sur la conformité du dossier chimico-pharmaceutique (qualité) par rapport aux standards actuels.

Ce document propose une stratégie visant à éviter des retards dans l’approbation de ces demandes de modification en raison de questions non liées aux changements proposés, sans éliminer le rôle consultatif de l’évaluateur sur le statut général du dossier qualité. La mise en pratique de cette stratégie sera bénéfique tant pour l’industrie que l’AFMPS si les deux parties suivent les recommandations émises dans ce document. La stratégie proposée établit une différence claire entre :

- (a) les modifications/variations de type II avec un champ d’application spécifique et clairement défini,
- (b) les mises à jour globales du dossier qualité (chimico-pharmaceutique/module 3),
- (c) les adaptations du format du dossier qualité, du format NTA (partie II) au format CTD (module 3), sans changements au niveau du contenu.

Le formulaire de demande de modification doit être clair quant à la catégorie qui s’applique.

a) Modifications de type II avec portée spécifique

Afin de permettre aux évaluateurs de cibler leur évaluation sur les changements proposés dans la demande de modification, le formulaire de demande doit être totalement transparent quant au champ d’application de la modification, aux changements proposés et aux conséquences sur les documents fournis à l’appui de cette demande.

Une évaluation ciblée est possible uniquement lorsque les changements proposés dans le dossier sont clairement liés au champ d’application de la modification. Par exemple, lorsqu’il s’agit d’introduire dans le module 3.2.P une nouvelle méthode de test pour les impuretés, il est clair qu’il y aura des changements potentiels au niveau des spécifications, des méthodes analytiques, des rapports de validation de ces méthodes, de la discussion sur les impuretés et des rapports de stabilité.

Il n’est pas considéré comme approprié d’introduire un groupe de changements qui ne sont pas reliés entre eux sous la forme d’une seule demande de modification de type II. Dans ce cas, une combinaison de différentes demandes de modifications de type I et/ou de type II doit être introduite (chacune avec un champ d’application clair et la liste des changements qui y sont liés). Le cas échéant, les demandes de modifications peuvent être groupées comme prévu à l’Article 7 du Règlement n° 1234/2008 de la Commission.

Lorsque la comparaison entre la situation actuelle et celle proposée devient trop complexe, une demande de mise à jour globale du module 3 peut être envisagée (voir point b).

La documentation fournie à l’appui de la modification doit contenir uniquement les versions adaptées des sections du module 3 qui sont affectées par les changements proposés. La présentation d’une version “annotée” et d’une version “propre” dans laquelle les changements apportés à chaque section peuvent être identifiés immédiatement, facilite un traitement efficace du dossier.

Des sections supplémentaires du module 3 ou un module 3 complet peuvent également être compris dans la documentation fournie à l’appui de la modification, par exemple lorsque le demandeur profite d’une demande de modification de type II pour adapter également le format du dossier du format NTA (partie II) au format CTD (module 3).

Cependant, dans ce cas, le formulaire de demande doit indiquer clairement qu'aucun changement du contenu autre que ceux déjà décrits dans le formulaire de demande n'a été introduit.

Validation à l'AFMPS :

Lorsque le formulaire de demande d'une modification de type II n'est pas suffisamment clair quant au champ d'application de la demande, aux changements proposés et aux sections dont le contenu est affecté par ces changements, l'application sera considérée comme invalide (à la division marketing autorisation POST, après mise à jour du dossier).

Il est alors demandé au demandeur de présenter, dans les 15 jours ouvrables (comme prévu à l'Art. 10 du RD 14/12/2006) :

- a) un formulaire de demande approprié pour une modification de type II, ou
- b) une demande pour une mise à jour globale du module 3 (voir point b) ainsi qu'un formulaire de paiement amendé, correspondant à une mise à jour générale du module 3 (voir site web de l'AFMPS pour mise à jour redevance module 3).

Évaluation de la qualité à l'AFMPS :

Lorsque le formulaire de demande et la documentation fournie à l'appui de cette demande sont conformes à ce qui est décrit ci-dessus, l'évaluation sera limitée aux changements proposés. Les questions (pour lesquelles une réponse est attendue durant la procédure) porteront uniquement sur des sujets liés aux changements proposés.

Bien que le but ne soit pas de réaliser une évaluation complète des documents qui ne sont pas directement liés aux changements proposés, des problèmes/questions liés à ces documents additionnels peuvent apparaître/être soulevés lors de l'évaluation. Les questions qui ne sont pas directement liées aux changements proposés dans la demande de modification seront incluses dans une liste séparée qui doit être considérée comme une liste de recommandations pour le demandeur. Ces questions ne doivent pas être résolues durant la procédure de modification. C'est au demandeur que revient la responsabilité d'examiner comment ces recommandations peuvent être utilisées dans le programme de maintenance du module 3 (autocontrôle). Cela donne de la flexibilité au demandeur, par exemple pour combiner ces recommandations avec des demandes provenant d'autres États membres dans lesquels le produit est commercialisé.

Lors de l'évaluation d'une mise à jour globale du module 3 ou d'une demande de modification ultérieure, l'évaluateur de l'AFMPS peut demander du feedback sur le suivi qui a été donné à ces recommandations. Cependant, le but n'est pas que l'AFMPS organise un suivi systématique de ces recommandations. Ceci est considéré comme faisant partie de la responsabilité du titulaire de l'AMM (autocontrôle).

Dans des cas exceptionnels et lorsqu'il y a un risque grave potentiel pour la santé publique, l'AFMPS peut demander que des questions qui ne sont pas directement liées aux changements proposés soient résolues durant la procédure ou qu'un engagement clair soit donné durant la procédure quant à leur résolution.

b) Mise à jour globale du module 3

Lorsque des changements sont introduits dans l'ensemble du module 3 ou lorsqu'une comparaison entre la situation actuelle et celle qui est proposée devient trop complexe, une mise à jour globale du module 3 peut être introduite.

Les mises à jour du module 3 dans le cadre de la procédure de révision-validation sont également considérées comme des mises à jour globales du module 3.

Validation à l'AFMPS :

Dans la section du formulaire de demande qui décrit le «champ d'application (scope) », il doit être indiqué clairement qu'une mise à jour globale du module 3 est proposée.

Évaluation de qualité à l'AFMPS :

Dans ce cas, le dossier sera entièrement évalué. Les questions soulevées devront être résolues durant la procédure.

c) Modifications de la partie II au module 3 sans modification du contenu

Une troisième possibilité est une demande dans laquelle le demandeur présente un module 3 dont le contenu correspond entièrement à une partie II approuvée précédemment.

Validation à l'AFMPS :

Dans ce cas, le formulaire d'application (section « champ d'application (scope) ») doit confirmer clairement que le contenu du dossier qualité n'est pas affecté.

Évaluation de la qualité à l'AFMPS :

Dans ce cas, aucune évaluation n'est requise.

3. Recommandations aux demandeurs

Dans le formulaire de demande (section « champ d'application »), il doit être clairement indiqué si la demande est :

- (a) une modification de type II du module 3 (avec un champ d'application spécifique et défini clairement),
- (b) une mise à jour globale du dossier qualité/module 3,
- (c) une adaptation du format partie II au format module 3 sans changements au niveau du contenu

Si la catégorie n'est pas claire, cela peut retarder la validation de la demande.

Le niveau d'évaluation dépend de la catégorie qui est d'application.