|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

Variations nationales de type II au module 3 : Clarification de la stratégie d'évaluation

Mars 2017

1. **Introduction**

Les variations nationales de type II représentent une partie importante du temps d'évaluation des évaluateurs qualité. Ceci est dû aussi bien au nombre de demandes qu'à la durée d'évaluation attribuée à chaque demande.

La durée totale d'évaluation de ces variations nationales de type II au module 3 a déjà été considérablement réduite par la transposition en droit national du système de classification du règlement européen CE/1234/2008 révisé.

Il s'est également avéré que la procédure de worksharing, telle que décrite à l'article 20 du règlement CE/1234/2008, contribue à réduire la durée d'évaluation requise pour les variations nationales de type II. Cette procédure nécessite que la variation 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 et qui est appliquée par les évaluateurs qualité de l'AFMPS représente une contribution supplémentaire à l'effort de rationalisation. Son objectif est d'optimiser la procédure pour les variations de type II au module 3 pour lesquelles une évaluation nationale reste nécessaire.

1. **Clarification de la stratégie**

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

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

Ce document propose une stratégie visant à éviter des retards dans l'approbation des variations 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.

Une distinction est établie entre :

1. les variations de type II avec un champ d'application spécifique et clairement défini,
2. les mises à jour globales du dossier qualité, et
3. les modifications, du format de la partie II au format du module 3, sans changements au niveau du contenu.

Le formulaire de demande de variation doit être clair quant à la catégorie qui s'applique.

1. **Variations de type II avec champ d'application spécifique**

Afin de permettre aux évaluateurs de cibler leur évaluation sur les changements, le **formulaire de demande** pour la variation doit être totalement transparent quant au champ d'application de la variation, aux changements proposés et aux conséquences sur les documents d'appui.

Une évaluation ciblée est possible uniquement lorsque les **changements proposés sont clairement liés au champ d'application** de la variation. Par exemple, lorsque la variation implique 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.

Toutefois, il n'est pas considéré comme approprié d'introduire une liste de changements qui ne sont pas liés entre eux dans une seule demande de variation de type II. Dans ce cas, une combinaison de différentes variations de type I et/ou type II doit être introduite (chacune avec un champ d'application clair et la liste des changements). Le cas échéant, les 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 d'appui** doit contenir uniquement les versions adaptées de toutes les parties 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 le traitement efficace du dossier. Des parties supplémentaires du module 3 ou un module 3 complet peuvent également être compris dans la documentation d'appui, par exemple lorsque le demandeur profite d'une variation de type II pour modifier le format du dossier de qualité, du format NTA (partie II) au format CTD (module 3). Cependant, dans ce cas, le formulaire 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 variation de type II n'est pas suffisamment clair quant au champ d'application, aux changements proposés et aux parties dont le contenu est affecté, la demande sera considérée comme invalide (à la division POST marketing authorisation, après upload du dossier).

Il est alors demandé au demandeur de présenter, dans les 15 jours ouvrables (tel que prévu à l'art. 10 de l'AR du 14.12.2006) :

a) un formulaire de demande approprié pour une variation 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 de la redevance du module 3).

**Evaluation de la qualité à l'AFMPS :**

Lorsque le formulaire de demande et la documentation d'appui sont conformes à ce qui est décrit ci-dessus, **l’évaluation se concentrera sur les changements proposés**. Les questions (pour lesquelles une réponse est requise 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 d'appui qui ne sont pas directement liés aux changements proposés, d'autres préoccupations peuvent apparaître lors de l’évaluation. Les inquiétudes de l'évaluateur **qui ne sont pas directement liées aux changements proposés** seront reprises dans une liste séparée qui doit être **considérée comme une recommandation** pour le demandeur. Ces questions ne doivent pas être résolues pendant la procédure de variation. 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. Si le demandeur introduit des demandes de variation ultérieures en tenant compte d'une ou de plusieurs recommandations, il lui est demandé de faire clairement référence à la demande de variation durant laquelle ces recommandations ont été émises.

Lors de l'évaluation de variations ou mises à jour ultérieures, l'évaluateur de l'AFMPS peut demander un 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 relevant 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 forcément liées aux changements proposés soient résolues durant la procédure ou qu’un engagement clair soit donné durant la procédure.

1. **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 partie du formulaire qui décrit le « champ d'application », il doit être indiqué clairement qu'une mise à jour globale du module 3 est proposée.

**Evaluation de la qualité à l'AFMPS :**

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

1. **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 de demande (parties « champ d’application ») doit confirmer **clairement** que le contenu du dossier qualité n’est **pas affecté**.

**Evaluation de la qualité à l'AFMPS :**

Dans ce cas, **aucune évaluation** n'est requise.

1. **Recommandations aux demandeurs**

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

1. une modification de type II (avec un champ d'application spécifique et défini clairement),
2. une mise à jour globale du dossier qualité
3. une modification du format de la partie II au format du 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.