

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022-2023

N° 91

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mathilde BENAZIZI

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 DECEMBRE 2022

La maîtrise des changements : mise en application de la guideline ICH Q12

JURY

Président : Madame DOUZIECH EYROLLES Laurence - Enseignant, Faculté de Pharmacie, Tours

Membres :

Madame LANOTTE Anne - Pharmacien, Sanofi, Tours

Madame GIRARD Florence - Pharmacien, Retraitée

Madame MANDREUX Perrine - Pharmacien, Sanofi, Tours

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & �pid�miologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIostatistiques ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

Date : 05/12/2022

L'étudiant

BENAZZI Nathalie

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

A ma Directrice et Présidente de Thèse,

Madame Laurence DOUZIECH,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction et la présidence de cette thèse.

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, vos connaissances, vos encouragements qui ont permis son aboutissement. Vous m'avez transmis votre savoir-faire avec patience et pédagogie.

Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma profonde reconnaissance.

Sincères remerciements.

A Madame Anne LANOTTE,

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Pour vos conseils avisés, votre bienveillance et votre investissement.

Soyez assurée de ma plus sincère reconnaissance.

A Madame Florence GIRARD,

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Pour votre gentillesse, votre soutien et votre amitié.

A Madame Perrine MANDREUX,

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Pour les moments passés partagés ensemble et tes précieux conseils.

A Agnès BODENES-FAUCHER, Fanny ONEN et toute l'équipe du service des Affaires Réglementaires du site Sanofi de Tours,

Pour les connaissances que j'ai intégré grâce à votre encadrement et la confiance dont vous avez fait preuve à mon égard.

A ma famille, amis,

Que ce travail soit la reconnaissance de votre soutien et de vos encouragements.

A Vincent,

Pour ton amour et ton soutien.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION.....	11
Chapitre 1 : Introduction générale	12
1. Autorisation de mise sur le marché	12
1.1. Contenu et composition du dossier d'AMM	13
1.1.1. Origine du dossier CTD	13
1.1.2. Organisation et contenu.....	13
1.1.2.1. Module 1 – « Regional administrative information »	14
1.1.2.2. <i>Module 2</i>	15
1.1.2.3. <i>Module 3 – Qualité</i>	17
1.1.2.4. <i>Module 4 – Préclinique</i>	20
1.1.2.5. <i>Module 5 – Clinique</i>	21
2. Changements.....	21
2.1. Définition et types de changements	21
2.2. Situations de changements	22
2.2.1. Au cours du développement pharmaceutique.....	22
2.2.2. Après approbation de la mise sur le marché.....	23
2.3. Le «change control»	23
2.3.1. Initiation de la demande de changement	23
2.3.2. Évaluation de la demande	24
2.3.3. Suivi et clôture des travaux	24
3. Réglementations internationales	26
3.1. Union Européenne.....	26
3.2. Etats-Unis.....	28
3.3. Japon	29
3.4. Canada	30
4. ICH Q12 : généralités	31
4.1. ICH – International Council of Harmonization.....	31
4.1.1. Historique	31
4.1.2. Evolution de l'ICH	32
4.2. Piliers fondateurs de l'ICH Q12.....	33
4.2.1. ICH Q8 : Pharmaceutical development	33
4.2.2. ICH Q9: Quality risk management	34
4.2.3. ICH Q10: Pharmaceutical quality system	36

4.2.4. ICH Q11: Development and manufacture of drug substance	38
Chapitre 2 : Application de l'ICH Q12 dans la maîtrise des changements	40
1. Introduction : ICH Q12.....	40
1.1. Contexte de mise en place de l'ICH Q12	40
1.2. Principe.....	41
1.3. Objectif et intérêt.....	42
2. Types de changements.....	43
2.1. Union Européenne.....	44
2.2. Etats-Unis.....	46
2.3. Japon	48
2.4. Canada.....	49
3. Maîtrise des changements – Application des outils ICH Q12.....	51
3.1. Outils de l'ICH Q12	51
3.1.1. Conditions établies (CE).....	53
3.1.2. Catégorisation des changements	58
3.1.3. Gestion du cycle de vie des produits (« Product Lifecycle Management document – PLCM »)	59
3.1.4. Protocole de gestion des changements post-approbation (PACMP/CP)	61
3.1.4.1. Définitions et domaines d'application	61
3.1.4.1.1. Selon l'EMA.....	61
3.1.4.1.2. Selon la FDA.....	62
3.1.4.1.3. Selon l'ICH Q12	62
3.1.4.2. Mise en œuvre du PACMP	63
3.2. Application de l'ICH Q12.....	68
3.2.1. Catégorisation des changements actuels appliqués à l'ICH Q12	68
3.2.2. Exemple : Catégorisation des changements liés au PACMP	69
Chapitre 3 : Mise en pratique de l'ICH Q12 – PACMP appliqué à des exemples	70
1. Exemple : Linezolide 600 mg, produit générique du Zyvoxid® 600 mg (Pharmacia GMBH)....	70
1.1. Présentation du médicament.....	70
1.2. Changement et commentaire des Autorités de Santé (ANSM)	71
1.3. Proposition d'un protocole de gestion des changements post-approbation (PACMP)	73
2. Exemple : Lévothyrox®	76
2.1. Présentation du médicament.....	76
2.2. Changement et impact	77
2.3. Proposition d'un protocole de gestion des changements post-approbation (PACMP)	80
3. Exemple : Ajout d'un site de production alternatif.....	82

3.1.	Description du contexte	82
3.2.	Proposition d'un protocole de gestion des changements post-approbation (PACMP)	82
3.2.1.	Etape 1 : Soumission.....	82
3.2.2.	Etape 2 : Réalisation des études.....	83
4.	Avantages de l'application de l'ICH Q12	86
5.	Points critiques de l'application de l'ICH Q12	86
CONCLUSION.....		88
BIBLIOGRAPHIE		89

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Présentation du dossier au format CTD.....	14
Figure 2: Présentation schématique des étapes de la procédure de demande de changement.....	25
Figure 3: Etapes de gestion du risque appliquées selon l'ICH Q9	35
Figure 4: Diagramme du modèle de système de qualité pharmaceutique ICH Q10	38
Figure 5: Principaux outils de la ligne directrice ICH Q12.....	52
Figure 6: Arbre de décision pour l'identification des conditions établies et des catégories de rapports associées	56
Figure 7: Représentation de la gestion du cycle de vie des produits avec l'approche ICH Q12.....	60
Figure 8: Comparaison approche standard (« variation ») et approche avec le PACMP	65
Figure 9: Avantages, inconvénients, risques et opportunités du PACMP	67
Figure 10: Evolution du nombre de boîtes, tous dosages confondus, vendues du 01.01.2017 au 15.09.2017, de LEVOTHYROX® (AF) et LEVOTHYROX NF.....	78
Figure 11: Comparaison des approches avec et sans soumission d'un PACMP dans le cadre de l'ajout d'un site de production alternatif.	85
Tableau I: Présentation du contenu du module 2	15
Tableau II : Présentation de l'arborescence du QOS	17
Tableau III : Présentation de l'arborescence du module 3 QUALITE	20
Tableau IV: Présentation des autorités de santé et des représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis fondateurs de l'ICH	31
Tableau V: L'application de la maîtrise des changements selon le cycle de vie (ICH Q10)	37
Tableau VI: Tableau représentant les types de « variations » décrites dans le Règlement (CE) n° 712/2012 en fonction de leur impact sur la qualité, sécurité et efficacité.....	46
Tableau VII: Tableau représentant les types de « variations » aux Etats-Unis	48
Tableau VIII: Tableau représentant les types de « variations » au Japon	49
Tableau IX : Tableau représentant les types de « variations » au Canada	50
Tableau X : Sections du CTD de la substance médicamenteuse contenant des conditions établies et des informations complémentaires	58
Tableau XI: Catégorisation des changements actuels en fonction des régions appliqués à l'ICH Q12	68
Tableau XII: Catégorisation des changements liés au PACMP	69
Tableau XIII: Caractéristiques pharmacocinétiques du Linezolide	71
Tableau XIV: Questions posées par l'ANSM suite à la Délibération d'une commission de l'ANSM du 04/12/2014	72
Tableau XV: Proposition des sections à fournir dans le cadre de la demande de changement de forme polymorphe de la spécialité de référence ZYVOXID 600mg (Pharmacia GMBH).	75
Tableau XVI: Proposition d'un PACMP cadre de la demande de générique de la spécialité de référence ZYVOXID 600mg (Pharmacia GMBH).....	76
Tableau XVII: Proposition d'un PACMP cadre de la reformulation de la spécialité Levothyrox® par le laboratoire Merck	81
Tableau XVIII: Proposition d'un PACMP cadre de l'ajout d'un site de production alternatif.....	84
Tableau XIX: Avantages de l'application de l'ICH Q12	86

LISTE DES ABREVIATIONS

AF : Ancienne Formule

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AQ : Assurance Qualité

BLA : Biologics License applications

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CBE : Changes Being Effected

CE : Condition Etablie

CP : Comparability Protocol (Protocole de comparabilité)

CMC: Chemistry Manufacturing and Controls

CTD: Common Technical Document

EMA: European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)

FDA: Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practices (= BPF)

HSE: Hygiène, Sécurité, Environnement

ICH: The International Council for Harmonization

IND: Investigational New Drug

NDA: New drug application

NF : Nouvelle Formule

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PACMP : Post Approval Change Management Protocol (Protocole de gestion des changements post-enregistrement)

PAS : Post Approval Supplement

PLCM : Product Lifecycle Change Management (Plan de gestion du Cycle de vie)

QOS : Quality Overall Summary

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SQP : Système Qualité Pharmaceutique

TAMM : Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

INTRODUCTION

Le laboratoire pharmaceutique doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) de la part des Autorités de Santé compétentes du pays ou de la région dans lequel il souhaite commercialiser son produit. Cette autorisation est spécifique à un médicament pour un dosage précis pour un ou plusieurs pays concernés selon la procédure d'enregistrement. L'AMM est délivrée sur la base d'un dossier d'enregistrement constitué d'une documentation démontrant l'efficacité, la sécurité et la qualité du produit. Ces données sont obtenues lors des études de développement du médicament. L'agence européenne du médicament (EMA), la FDA (Food and Drug Administration) et leur équivalent au Japon ont opté pour l'enregistrement du médicament sous la forme d'un dossier CTD (Common Technical Document).

Les produits de santé fabriqués par l'industrie doivent être en conformité avec les exigences pharmaceutiques et réglementaires tout au long de leur vie. Il existe un contexte réglementaire spécifique, à travers lequel les industriels doivent appliquer des règles strictes pour garantir la conformité du médicament tout au long de son cycle de vie.

L'activité d'un établissement pharmaceutique peut entraîner des modifications par rapport aux référentiels appliqués. Les laboratoires peuvent faire évoluer leurs méthodes d'analyses ou de fabrication en utilisant du matériel ou des procédés de plus en plus élaborés. Les « variations » sont toute modification du contenu actuellement approuvé d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et sont essentielles dans la gestion du cycle de vie d'un médicament. En effet, ces changements peuvent avoir un potentiel impact sur la qualité du produit, de ce fait, des contraintes réglementaires sont nécessaires pour assurer la qualité, sécurité et efficacité du médicament.

Face à l'accumulation des changements, l'objectif est de prévoir leur dépôt avec une stratégie d'amendements avant même l'obtention de l'AMM basé sur de nouveaux processus qualité (« design space »).

L'absence d'exigences harmonisées pour la gestion du cycle de vie peut dissuader les fabricants d'apporter des améliorations pour accroître la robustesse du procédé de fabrication. La mise en œuvre d'une modification post-approbation peut prendre de 3 à 5 ans suivant les régions, ce qui entraîne des coûts supplémentaires et une perturbation potentielle de l'approvisionnement en raison de la nécessité de faire appel à plusieurs pays.

La note explicative ICH Q12 intitulée « Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management » (Facteurs techniques et réglementaires pour la gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques) a pour objectif majeur l'harmonisation internationale lors de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament qui a donné lieu à la réunion de l'Europe, les États-Unis et le Japon. L'ICH Q12 facilite la gestion des changements de CMC post-approbation d'une manière plus prévisible et efficace tout au long du cycle de vie du produit. De plus, elle souligne l'importance d'un système de qualité pharmaceutique (SQP) efficace dans la gestion des changements au cours du cycle de vie du produit de manière proactive.

Chapitre 1 : Introduction générale

1. Autorisation de mise sur le marché

L'AMM est une autorisation nationale ou communautaire par laquelle l'autorité compétente donne son aval pour l'exploitation d'une spécialité pharmaceutique après évaluation de son efficacité, qualité, sécurité et de son rapport bénéfice/risque¹.

La qualité reflète tous les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament, c'est-à-dire la production des matières premières, du produit fini, la stabilité et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une reproductibilité du procédé de fabrication.

L'efficacité est basée sur les résultats des essais cliniques menés chez l'Homme sain et/ou malade. Ces résultats permettent d'évaluer le rapport bénéfice/risque qui doit être favorable en vue d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament.

La sécurité est basée sur les données expérimentales (pré-cliniques et cliniques).

L'AMM fixe les conditions sous lesquelles le médicament est commercialisé : indication, population cible, posologie, schéma d'administration...

Selon la Directive 2001/83/CE² du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain « *aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément au règlement (CEE) no 2309/93* ».

L'AMM est composée d'une décision octroyée par une autorité ainsi que d'un dossier technique avec les données soumises par le demandeur (doit contenir le RCP, la notice et l'étiquetage). Cette autorisation est délivrée sur la base de recommandations européennes et internationales.

Conformément à la Directive 2004/27, l'AMM est valable 5 ans, à l'issue de cette période, elle peut être renouvelée pour une durée illimitée³. Elle devient caduque (Décrets 2008-435, 2008-433 du 6 mai 2008, Jo 7 mai 2008) si dans les 3 années qui suivent sa délivrance, le médicament n'est pas mis sur le marché ou si le médicament n'est plus effectivement sur le marché depuis 3 années consécutives⁴.

L'AMM confère à son détenteur une protection administrative (art.10 point 1), c'est-à-dire une protection des données du dossier pendant 8 ans à partir de la date de délivrance de l'AMM globale ainsi qu'1 an de protection des données précliniques et cliniques relatives à un changement de classification du médicament. Cette protection apporte une période d'exclusivité commerciale qui est de 10 ans³. (11 ans pour nouvelle indication, 12 ans pour médicament orphelin pédiatrique).

1.1. Contenu et composition du dossier d'AMM

1.1.1. Origine du dossier CTD

Le dossier d'AMM se présente sous le format « CTD » (« Common Technical Document »). Ce format a pour principal intérêt d'être commun à la plupart des autorités de santé dans le monde. Il est composé de cinq modules, le module 1 varie selon la région tandis que les modules 2, 3, 4, 5 sont communs pour toutes les régions⁵⁻⁷.

Ce format a été proposé par l'ICH (« The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use »), l'objectif étant l'harmonisation de l'enregistrement des produits pour rationaliser et réduire le nombre de tests, d'essais de recherche et de développement de nouveaux médicaments tout en maintenant un haut niveau de qualité, sécurité et efficacité.

Ce format est donc commun aux trois grandes régions d'influence mondiale dans le domaine pharmaceutique que sont l'Europe, les Etats-Unis et le Japon. Il existe également certaines régions observatrices telles que la Suisse, le Canada, la Chine, le Brésil.

Le format CTD a été créé lors de la 5ème conférence à San Diego en novembre 2000 qui a permis l'adoption de la « guideline M4 »⁸. La Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003 modifiant la directive 2001/83/CE² du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain rend ce format obligatoire le 1er juillet 2003 en Europe et a donc remplacé l'ancien format européen décrit dans la NTA (« Notice To Applicants ») de 1998.

Ce format est obligatoire pour tout type de demande d'AMM indépendamment de la procédure d'enregistrement et le type de produit.

Le CTD est utilisé pour les nouvelles demandes de commercialisation telles que NDA (« New Drug Application »), BLA (« Biologics License Application »), MAA (« Marketing Authorisation Application »), NDS (« New Drug Substance »), JNDA (« Japanese New Drug Application »), etc.

Le format technique commun permet de réduire le temps et les ressources nécessaires à l'assemblage d'un dossier pour l'homologation d'un médicament. Il facilite la préparation de la soumission électronique et la revue du dossier par les autorités de santé

1.1.2. Organisation et contenu

Selon ICH « guideline » M4 (R4) « Organisation du Document Technique Commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain » (version du 13/01/2004), le dossier CTD est organisé en 5 modules, décrits dans la Figure 1 ci-dessous⁹.

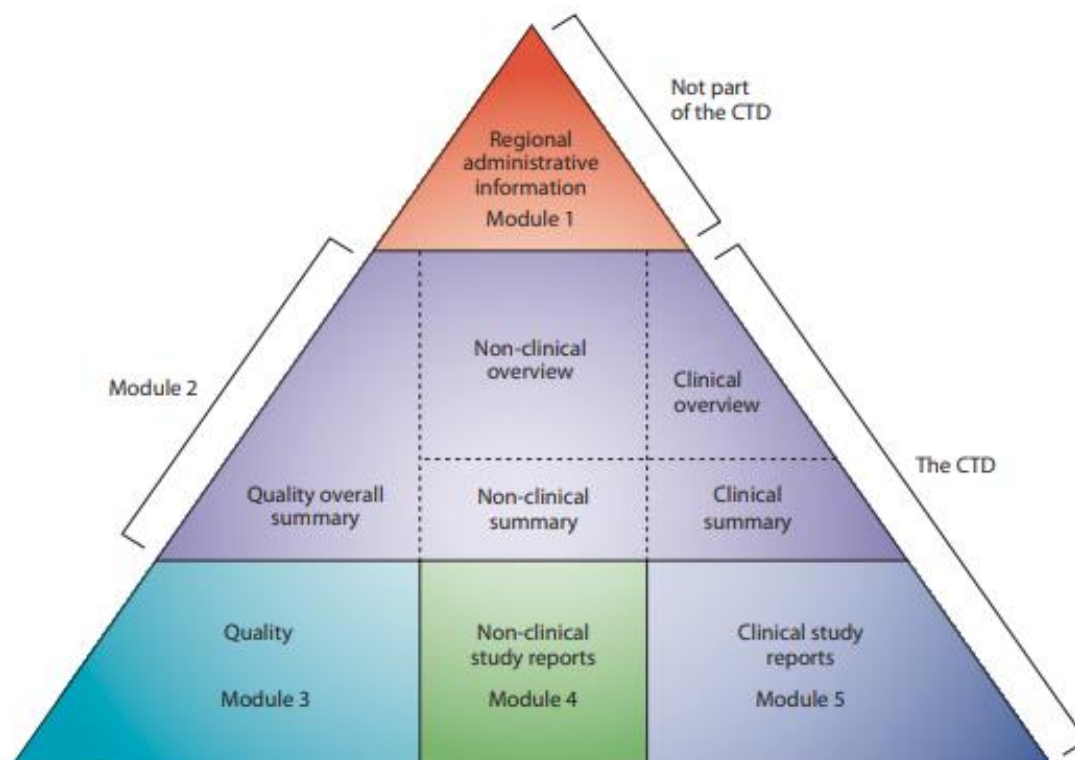


Figure 1 : Présentation du dossier au format CTD

1.1.2.1. Module 1 – « Regional administrative information »

Le module 1 contient tous les documents administratifs. Il ne fait pas partie intégrante du dossier CTD harmonisé car il est spécifique à chaque pays¹⁰.

Il est composé de plusieurs éléments¹¹ :

- Nom du produit, dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration, nom des substances actives, éléments retrouvés dans une « application form ».
- Nom et adresse du demandeur, des fabricants, de l'importateur et les sites impliqués
- Le RCP (Résumé Caractéristiques Produit), notice et étiquetage
- Maquette, échantillons de conditionnement, braille
- CV des experts, liens avec le demandeur
- Informations concises pour démontrer que le médicament est un générique, un biosimilaire pour justifier une AMM circonstances exceptionnelles ou une AMM conditionnelle, une dérogation au PIP
- Test de lisibilité
- Certificats GMP (« Good Manufacturing Practices »)
- Présence ou non d'OGM (Organisme Génétiquement Modifié)
- Risques pour l'environnement
- Résumé du Dossier permanent du système de pharmacovigilance et nom du responsable.
- Plan de gestion du risque (PGR)

1.1.2.2. Module 2

Conformément à la « guideline M4Q(R1) » « CTD on quality », ce module comprend des documents de synthèse pour chacun des modules 3, 4 et 5. Il contient les résumés des données de qualité (pharmaceutiques, chimiques ou biologiques), des études pré-cliniques et des essais cliniques. Ce module est constitué de 7 sections décrites dans le tableau I ci-dessous.

Module	Contenu
2.1	Common technical document table of contents (Modules 2–5)
2.2	CTD introduction
2.3	Quality overall summary
2.4	Nonclinical overview
2.5	Clinical overview
2.6	Nonclinical written and tabulated summaries Pharmacology Pharmacokinetics Toxicology
2.7	Clinical summary <ul style="list-style-type: none">• Clinical pharmacology studies• Clinical efficacy• Clinical safety Literature references Synopses of individual studies

Tableau I: Présentation du contenu du module 2

Le « Quality Overall Summary » (QOS) est un élément important d'un point de vue qualité. C'est un résumé qui suit le champ d'application et les grandes lignes de l'ensemble des données du module 3, présenté dans le tableau II ci-dessous. Le QOS ne doit pas inclure d'informations, de données ou de justifications qui ne figurent pas déjà dans le Module 3 ou dans d'autres parties du CTD qui n'ont pas déjà été incluses dans le module 3 ou dans d'autres parties du CTD¹².

La table des matières du QOS (présenté dans le Tableau II ci-dessous) contient les informations suivantes :

- Introduction
- Substance médicamenteuse
- Produit pharmaceutique
- Annexes

Module	Contenu
2.3.S	DRUG SUBSTANCE (NAME, MANUFACTURER)
2.3.S.1	General Information (name, manufacturer)
2.3.S.2	Manufacture (name, manufacturer)
2.3.S.3	Characterisation (name, manufacturer)
2.3.S.4	Control of Drug Substance (name, manufacturer)
2.3.S.5	Reference Standards or Materials (name, manufacturer)
2.3.S.6	Container Closure System (name, manufacturer)
2.3.S.7	Stability (name, manufacturer)
2.3.P	DRUG PRODUCT (NAME, DOSAGE FORM)
2.3.P.1	Description and Composition of the Drug Product (name, dosage form)
2.3.P.2	Pharmaceutical Development (name, dosage form)
2.3.P.3	Manufacture (name, dosage form)
2.3.P.4	Control of Excipients (name, dosage form)
2.3.P.5	Control of Drug Product (name, dosage form)
2.3.P.6	Reference Standards or Materials (name, dosage form)
2.3.P.7	Container Closure System (name, dosage form)
2.3.P.8	Stability (name, dosage form)
2.3.A	APPENDICES
2.3.A.1	Facilities and Equipment (name, manufacturer)

2.3.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation (name, dosage form and manufacturer)
2.3.A.3	Excipients
2.3.R	REGIONAL INFORMATION

Tableau II : Présentation de l'arborescence du QOS

Le QOS permet de fournir, au référent de l'Agence de Santé, un résumé substantiel du CTD module 3 pour avoir un aperçu préliminaire du contenu de la section Qualité. Il facilite l'examen du dossier et éventuellement, peut être utilisé par l'inspecteur de la FDA (« Food and Drug Administration ») si un rapport de développement intégré (IDR*) n'est pas disponible pour la revue du dossier.

*IDR : « Integrated Development Report » est un document interne préparé par certaines entreprises pharmaceutiques pour l'inspecteur de la FDA fournissant une vue d'ensemble des développements de la substance médicamenteuse/du produit pharmaceutique, y compris les procédé et équipements de fabrication industrielle, la formulation, le(s) système(s) de conditionnement (« Contrainer Closure System »), les contrôles des changements et les transferts technologiques.

** PAI : « Pre-Approval Inspection ». Procédure d'audit typique de la FDA pendant l'examen du dossier CMC pour la vérification de la conformité aux BPF.

1.1.2.3. Module 3 – Qualité

Le module 3 est composé des données concernant la substance active (3.2.S) et le produit fini (3.2.P) comme présenté dans le tableau III ¹².

Le module 3 est aussi appelé module Qualité, les informations suivantes y sont retrouvées ¹³:

- Données concernant la substance active (3.2.S)
 - Nomenclature, structure, propriétés générales
 - Caractérisation : élucidation de la structure et impuretés
 - Contrôle de la substance active (spécifications, procédures analytiques)
 - Conditionnement
 - Stabilité
- Données concernant le produit fini (3.2.P)
 - Description et composition
 - Développement pharmaceutique
 - Fabrication : fabricants, contrôle des matières premières, produits intermédiaires et du produit fini
 - Procédés de fabrication et de contrôles
 - Contrôle des excipients
 - Spécifications et justifications des spécifications accompagnées d'analyse des lots
 - Conditionnement
 - Stabilité

Les données de qualité doivent permettre d'assurer la tolérance et l'efficacité du produit pendant toute sa durée de vie et jusqu'à sa date de péremption.

Sections	Contenu
3.1	TABLE DES MATIERES DU MODULE 3
3.2	DONNEES
3.2.S	SUBSTANCE ACTIVE
3.2.S.1	INFORMATIONS GENERALES
3.2.S.1.1	Nomenclature
3.2.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	Propriétés générales
3.2.S.2	FABRICATION
3.2.S.2.1	Fabricant(s)
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours du procédé
3.2.S.2.3	Contrôle des matières premières
3.2.S.2.4	Contrôles des étapes critiques et des produits intermédiaires (nom, fabricant)
3.2.S.2.5	Validation et/ou évaluation du procédé
3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication
3.2.S.3	CARACTERISATION
3.2.S.3.1	Élucidation de la structure et d'autres caractéristiques
3.2.S.3.2	Impuretés
3.2.S.4	CONTROLE DE LA SUBSTANCE ACTIVE

3.2.S.4.1	Spécifications
3.2.S.4.2	Procédures analytiques
3.2.S.4.3	Validation des procédures analytiques
3.2.S.4.4	Analyse des lots
3.2.S.4.5	Justification de la spécification
3.2.S.5	STANDARDS DE REFERENCE OU SUBSTANCES DE REFERENCE
3.2.S.6	CONDITIONNEMENT
3.2.S.7	STABILITE
3.2.P	PRODUIT FINI
3.2.P.1	DESCRIPTION ET COMPOSITION DU PRODUIT FINI
3.2.P.2	DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE
3.2.P.3	FABRICATION
3.2.P.3.1	Fabricant(s)
3.2.P.3.2	Formule du lot
3.2.P.3.3	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours du procédé
3.2.P.3.4	Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires
3.2.P.3.5	Validation et/ou évaluation du procédé
3.2.P.4	CONTROLE DES EXCIPIENTS
3.2.P.4.1	Spécifications
3.2.P.4.2	Procédures analytiques
3.2.P.4.3	Validation des procédures analytiques

3.2.P.4.4	Justifications des spécifications
3.2.P.4.5	Excipients d'origine humaine ou animale
3.2.P.4.6	Excipients nouveaux
3.2.P.5	CONTROLE DU PRODUIT FINI
3.2.P.5.1	Spécifications
3.2.P.5.2	Procédures analytiques
3.2.P.5.3	Validation des procédures analytiques
3.2.P.5.4	Analyse de lots
3.2.P.5.5	Caractérisation des impuretés
3.2.P.5.6	Justification des spécifications
3.2.P.6	SUBSTANCES DE REFERENCE
3.2.P.7	CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DU MEDICAMENT (CONTAINER CLOSURE SYSTEM)
3.2.P.8	STABILITE

Tableau III : Présentation de l'arborescence du module 3 QUALITE

1.1.2.4. Module 4 – Préclinique

Ce module est commun à chaque région et contient les informations non-cliniques/précliniques.

Le module 4 permet de qualifier le médicament sur le plan :

- Pharmacologie (valider le mécanisme d'action et mesurer l'activité du médicament dans des modèles expérimentaux de la maladie, in vitro et in vivo chez l'animal)

- Pharmacocinétique (comportement et devenir du médicament dans un organisme vivant en modélisant son absorption, sa distribution dans l'organisme, son métabolisme et son élimination)
- Toxicologie (organes cibles et les doses toxiques du candidat médicament pour un organisme vivant)

Ces études sont constitutives du dossier de demande d'AMM et sont évaluées par les autorités de santé.

1.1.2.5. Module 5 – Clinique

Le Module 5 est commun à chaque région. Il contient les informations cliniques (informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'Homme) chez le volontaire sain et sur la population cible¹⁴ :

- Etudes de pharmacocinétique
- Etude de pharmacodynamie
- Etude de tolérance

Ce module contient également les données post-commercialisation de pharmacovigilance.

2. Changements

2.1. Définition et types de changements

Un changement est toute modification programmée affectant un procédé dans le but d'en améliorer la mise en œuvre, le rendement, la qualité du produit, ou une méthode analytique pour en améliorer le résultat et les performances. Un changement doit être étudié, validé et autorisé pour pouvoir être adopté¹⁵.

Réglementairement, un changement doit être maîtrisé ; il est donc soumis à des procédures précises (« change control ») couvrant son instruction, puis sa qualification technique pour obtenir une autorisation de mise en œuvre, ce qui constitue la validation pour mise en production, si cela concerne un procédé ou la validation pour un contrôle qualité si cela concerne une méthode analytique ou un/des critère(s) d'acceptation d'attribut(s) qualité.

C'est une modification du CTD ou des termes de la décision accordant l'AMM tels que le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), étiquetage, notice, conditions de conservation, obligation ou restrictions ayant des effets sur l'AMM car modifient le RCP.

Le changement est un facteur d'amélioration continue dans l'industrie, il est dicté par des considérations à la fois techniques, stratégiques et commerciales.

Tout changement de procédé et/ou de spécifications de la substance active et/ou de ses intermédiaires ou matières premières et du médicament, y compris l'emballage et l'étiquetage, doit être évalué en tenant compte des aspects techniques, de la qualité et de la réglementation.

Toute demande de changement doit être évaluée par un procédé formalisé et multidisciplinaire (experts) avant d'être implémentée en fonction de ses impacts potentiels sur les attributs qualité du ou des produits (tels que composition qualitative et quantitative incluant sa biodisponibilité, sécurité, pureté, apparence, fonctionnalité ou stabilité), un autre site, le dossier réglementaire, l'efficacité pour le business (risque ou bénéfice/coût), justification scientifique (relevance), exhaustivité et faisabilité (technique, délais), et un plan d'action établi en conséquence.

Pour les produits commercialisés, l'impact sur le dossier d'enregistrement doit être évalué et faire l'objet d'une actualisation communiquée aux autorités le cas échéant.

Tout changement, toute déviation, par rapport à une méthode, à un procédé, à un environnement de fabrication ou de stockage et même de mode de transport nécessite d'évaluer les impacts en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament.

Ceci est un des principes de base du management de la qualité qui inclut la gestion du risque (qualité, sécurité, efficacité).

Un changement peut comporter des risques, ceux-ci doivent être évalués, gérés, traités et contrôlés. A cette fin, une organisation doit être mise en place. C'est la gestion des changements (« change management »).

Tout changement concernant la fabrication du principe actif ou du produit pharmaceutique doit être qualifié analytiquement. Ceci impose de vérifier et de valider la pertinence des critères d'acceptation et des tests analytiques pour conforter les attributs qualité critiques et assurer leur contrôle qualité. Ceci peut également induire des études complémentaires de stabilité, de toxicité et, si nécessaire, de pharmacocinétique.

2.2. Situations de changements

2.2.1. Au cours du développement pharmaceutique

C'est le principe de la mise au point d'un procédé de fabrication/conditionnement avec les ajustements nécessaires des paramètres et des spécifications, de manière à permettre le transfert à la production industrielle et le dépôt d'un dossier d'enregistrement. Lorsque le produit et le procédé sont innovants, la méthodologie du « Quality by testing » (test lot à lot/étape par étape) est préconisée.

La documentation technique et réglementaire est amendée de manière à être soumise dans les dossiers pour essais cliniques, puis figée pour être soumise pour enregistrement en vue de la mise sur le marché. Ainsi, toute modification par rapport à une version précédente du procédé est soumise au « change control »¹⁶.

2.2.2. Après approbation de la mise sur le marché

Une modification intervenant durant le cycle de vie commercial du médicament nécessite une réévaluation par les Autorités de Santé et le dépôt d'un amendement (« variation ») à la documentation réglementaire soumise pour approbation du changement. Le contenu de la « variation » et la procédure de dépôt sont fonction du classement réglementaire du changement et de la zone géographique de soumission.

Le changement nécessite un suivi pour assurer sa robustesse. On introduit ici la notion de « change management »¹⁷.

2.3. Le «change control»

2.3.1. Initiation de la demande de changement

Au sein du laboratoire pharmaceutique, l'instruction du changement de procédé nécessite un circuit d'évaluation (« workflow ») par des experts qui peut être informatisé.

L'initiateur du changement notifie dans une fiche d'instruction/déclaration, la nature du changement et les données techniques des tests.

Le procédé de demande de changement suit les étapes suivantes¹⁸ :

- 1) Création de la demande : demandeur secteur/chef de projet
- 2) Approbation de la demande : accord ou refus par la hiérarchie secteur
- 3) Enregistrement de la demande : évaluation préliminaire et décision coordinateur site (accord ou refus AQ)

Le demandeur évalue au préalable l'impact du changement auprès de tous les interlocuteurs et experts concernés (documentation, sécurité, qualification, informatique, validation, nettoyage...).

Le changement, pour être réussi, doit être partagé par tous les acteurs concernés, pour ce faire, il doit faire l'objet d'une information, il doit être expliqué et justifié de manière à éviter la résistance au changement.

La demande de changement est faite en indiquant les éléments suivants :

- La situation initiale ainsi que la situation proposée et les impacts
- La période souhaitée d'implémentation du changement
- Les raisons du changement (justification)
- Les travaux associés nécessaires

2.3.2. Évaluation de la demande

Le procédé d'évaluation de la demande suit les étapes suivantes

- 1) Évaluation de la demande par les experts : réglementaire, HSE, qualité etc.
- 2) Décision du coordinateur site : avec attribution du niveau réglementaire et HSE, niveau de priorité, dates, évaluation du risque, revue d'efficacité, expertise réglementaire complémentaire (accord ou refus AQ)

Lorsque la demande de changement a été approuvée par le comité de changement, le demandeur assure la mise en place du changement avec éventuellement des exécutants de travaux désignés par lui-même et/ou par le comité de changement.

Selon l'impact qualité du changement, il peut y avoir l'intervention d'un comité des changements (comité d'experts) sur le site pharmaceutique. Ce comité va évaluer les changements d'un point de vue scientifique, économique, technique, sécurité, sûreté, efficacité, qualité et réglementaire. Il va émettre un avis réglementaire sur la demande, classer et prioriser le changement.

Évaluateurs experts :

- L'analyste en charge des méthodes analytiques et des spécifications évalue l'impact sur les attributs qualité et détermine le besoin d'initier ou non un changement de méthode analytique et /ou de spécification(s)
- L'assurance qualité (l'unité qualité) évalue les conséquences en matière de bonne pratiques (audits de la documentation, du matériel, des procédures)
- Les affaires réglementaires évaluent le besoin d'amendement à la documentation réglementaire existante, déposée ou non

Toutes ces évaluations sont introduites et notifiées chronologiquement dans la fiche d'instruction/déclaration.

2.3.3. Suivi et clôture des travaux

Le comité d'experts est chargé d'approuver la demande après travaux et de la clôturer à réception des informations et de la date de réalisation par le demandeur.

La clôture doit être réalisée au plus près de la réalisation effective du changement.

Le demandeur informe le responsable qualité en charge des changements et le directeur qualité de la date de mise en application du changement accompagné de toute pièce justificative matérialisant la mise en œuvre selon le cas de figure.

Elle n'est possible que lorsque tous les travaux bloquants et la revue d'efficacité (si requise) ont été réalisés. Le commentaire peut être complété et des pièces jointes ajoutées. Si la demande ne requiert aucun travail complémentaire ou travail non bloquant ou revue d'efficacité, la clôture est réalisée.

La figure 2 ci-dessous représente schématiquement les étapes de la procédure de demande de changement décrites précédemment.

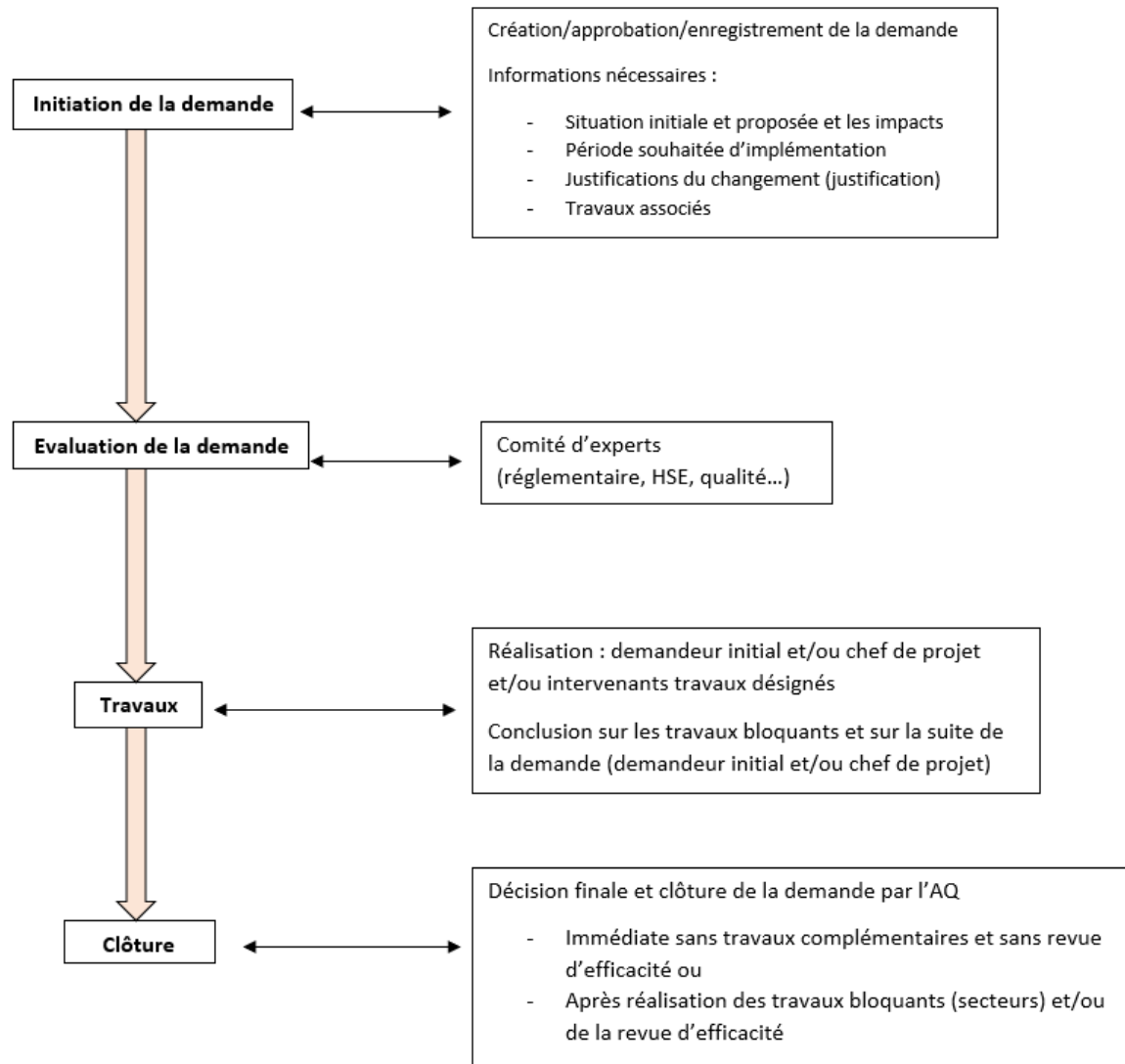


Figure 2: Présentation schématique des étapes de la procédure de demande de changement

3. Réglementations internationales

3.1. Union Européenne

L'Union européenne (UE), constituée de 27 Etats membres, fonctionne grâce à un système d'institutions supranationales indépendantes et de décisions intergouvernementales négociées par les États membres.

L'UE est une entité juridique et peut négocier des accords internationaux au nom des États membres.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) est une agence décentralisée de l'Union européenne basée à Amsterdam (précédemment située à Londres mais délocalisée à la suite du Brexit).

Elle a été créée en 1995 sous la dénomination d'Agence européenne¹⁹ pour l'évaluation des médicaments (EMEA) et opère depuis 2004 sur la base du règlement (CE) n° 726/2004.

Le système de réglementation des médicaments en Europe est unique au monde. Il repose sur un réseau réglementaire étroitement coordonné d'autorités nationales compétentes dans les États membres de L'EEE (Espace Economique Européen) travaillant en collaboration avec l'EMA et la Commission Européenne.

Le réseau européen de réglementation des médicaments est la pierre angulaire du travail et du succès de l'EMA. L'Agence opère au cœur du réseau, en coordonnant et en soutenant les interactions entre plus de cinquante autorités nationales compétentes pour les médicaments à usage humain et vétérinaire. Ces autorités nationales fournissent des milliers d'experts européens qui participent aux comités scientifiques, groupes de travail et autres groupes de l'EMA.

Le réseau de réglementation comprend également la Commission Européenne, dont le rôle principal dans le système européen est de prendre des décisions contraignantes basées sur la législation européenne.

En travaillant en étroite collaboration, ce réseau garantit que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité sont autorisés dans toute l'Union européenne (UE).

Les comités scientifiques de l'EMA fournissent des recommandations indépendantes sur les médicaments à usage humain et vétérinaire.

Les évaluations par l'Agence des demandes d'autorisation de mise sur le marché soumises par la procédure centralisée constituent la base de l'autorisation des médicaments en Europe²⁰.

L'EMA coordonne les inspections dans le cadre de l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché ou des questions soumises à ses comités ²¹.

L'Agence européenne des médicaments est chargée de coordonner les inspections visant à vérifier la conformité aux principes des bonnes pratiques de fabrication (BPF), des bonnes pratiques cliniques (BPC), des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et des bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPV).

Les inspections vérifient également le respect d'autres aspects de la surveillance des médicaments autorisés utilisés dans l'Union européenne. Ces aspects sont décrits dans le Règlement (CE) 726/2004²², dans la directive 2001/83/CE² et dans la directive 2001/82/CE.

L'Agence est chargée de coordonner toute inspection demandée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) ou le Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) dans le cadre de l'évaluation des autorisations de mise sur le marché ou des questions soumises à ces comités.

Ces inspections peuvent porter sur les BPC, les BPL, les BPF, les BPV ou la certification du dossier permanent de l'antigène du vaccin (DPAV) ou du dossier permanent du plasma (DPP). Elles peuvent être nécessaires pour vérifier des aspects spécifiques de l'essai clinique ou de laboratoire ou de la fabrication et du contrôle du vaccin.

L'EMA contrôle et supervise en permanence la sécurité des médicaments qui ont été autorisés dans l'UE, afin de s'assurer que leurs avantages l'emportent sur leurs risques.

L'Agence travaille en :

- Elaborant des lignes directrices et en fixant des normes
- Coordonnant le contrôle du respect par les entreprises pharmaceutiques de leurs obligations en matière de pharmacovigilance
- Contribuant aux activités internationales de pharmacovigilance avec des autorités extérieures à l'UE
- Informant le public sur la sécurité des médicaments et en coopérant avec des parties externes, notamment les représentants des patients et les professionnels de la santé

L'EMA compte sept comités scientifiques qui évaluent les médicaments tout au long de leur cycle de vie, des premiers stades de développement, l'autorisation de mise sur le marché et le suivi de la sécurité une fois qu'ils sont sur le marché.

En outre, l'Agence dispose d'un certain nombre de groupes de travail et de groupes connexes, que les comités peuvent consulter sur des questions scientifiques relatives à leur domaine d'expertise particulier.

Ces organes sont composés d'experts européens mis à disposition par les autorités compétentes nationales des États membres de l'UE, qui travaillent en étroite collaboration avec l'Agence.

États membres de l'UE, qui travaillent en étroite collaboration avec l'EMA au sein du réseau européen de réglementation des médicaments ²³.

- Comité des médicaments à usage humain (CHMP)
- Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)
- Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP)
- Comité des médicaments orphelins (COMP)
- Comité des médicaments à base de plantes (HMPC)
- Comité des thérapies innovantes (CAT)
- Comité pédiatrique (PDCO)

3.2. Etats-Unis

La FDA (« Food and Drug Administration ») est une des agences fédérales du département de la santé américaine ayant la responsabilité de réglementer et d'évaluer les produits alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques destinés à l'usage humain et animal. Son spectre d'action englobe les médicaments, les dispositifs médicaux, les radiopharmaceutiques, les vaccins, les produits dérivés du sang, les biotechnologies et les produits cosmétiques²⁴.

La FDA a pour rôle de protéger la santé publique en veillant à ce que :

- Les aliments sont sûrs, sains, hygiéniques et correctement étiquetés
- Les médicaments humains et vétérinaires, les vaccins, les produits biologiques et les dispositifs médicaux sont sûrs et efficaces
- Protéger le public contre les rayonnements des produits électroniques
- Assurer que les cosmétiques et les compléments alimentaires sont sûrs et correctement étiquetés
- Réglementer les produits du tabac
- Faire progresser la santé publique en contribuant à accélérer les innovations en matière de produits
- Aider le public à obtenir les informations scientifiques précises dont il a besoin pour utiliser les médicaments, dispositifs et aliments pour améliorer leur santé

Les responsabilités de la FDA s'étendent aux 50 États-Unis, au district de Columbia, à Porto Rico, Guam, les îles Vierges, les Samoa américaines et les autres territoires et possessions des États-Unis.

Le cadre réglementaire américain est constitué²⁵ :

- Cadre juridique, la Loi sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques (FD&C Act)
- Les Règlements : Code des règlements fédéraux (CFR). Le CFR est divisé en 50 "titres". Le Titre 21 traite des Aliments et drogues (Partie 312 Réglementation des IND et Partie 314 NDA regulations)
- Lignes directrices : interprétation des règlements. C'est à la FDA d'interpréter, de mettre en œuvre et de faire respecter le FD&C Act.

La FDA est composée du bureau du Commissaire qui supervise toutes les composantes de l'agence et est responsable de la mise en œuvre efficace et effective de la mission de la FDA ainsi que de 8 centres²⁶ :

- Centre d'évaluation et de recherche sur les produits biologiques (CBER) : examine les soumissions de médicaments
- Centre de médecine vétérinaire (CVM)
- Centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments (CDER)²⁷ : examine les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments (Les IND et NDA pour les nouveaux médicaments sont soumis à l'une de ces divisions)
- Centre pour la sécurité alimentaire et la nutrition appliquée (CFSAN)

- Centre pour les appareils et la santé radiologique (CDRH) : approuve les dispositifs médicaux et les appareils émettant des radiations
- Centre national de recherche toxicologique (NCTR)
- Centre pour les produits du tabac
- Bureau des affaires réglementaires (ORA) : effectue les activités d'application de la loi de la FDA

En 1938, la Loi sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques (loi FD&C « Food, Drug and Cosmetic Act) a été créée.

Elle a vu le jour suite à un désastre thérapeutique en 1937, une société pharmaceutique du Tennessee a commercialisé Elixir Sulfanilamide. Plus de 100 personnes sont mortes, dont de nombreux enfants (en raison du solvant diéthylène glycol)²⁸.

Elle a remplacé la loi fédérale sur les aliments et les médicaments de 1906. Elle établit le cadre juridique dans lequel la FDA opère.

Cette loi américaine se trouve dans le Code américain, qui contient toutes les lois américaines générales et permanentes.

- Elle définit les médicaments
- Les médicaments doivent être étiquetés avec des instructions adéquates pour une utilisation sûre
- Contrôle des cosmétiques et des dispositifs médicaux
- Approbation obligatoire de tous les nouveaux médicaments avant leur mise sur le marché.
- Le fabricant doit prouver que le médicament est sûr avant sa mise sur le marché

Aux Etats-Unis, la demande de nouveau médicament « New Drug Application (NDA) » est soumise lorsqu'on cherche à obtenir l'approbation pour la commercialisation et la vente d'un nouveau médicament. Selon la loi FD&C, une NDA doit contenir des données et des informations pour déterminer si le médicament est sûr et efficace, et si les méthodes et les contrôles utilisés pour la fabrication du médicament sont adéquats pour maintenir l'identité, le dosage, la qualité et la pureté du médicament. Cette demande doit aussi démontrer si l'étiquetage proposé est adéquat.

Les Réglementations concernant la NDA se réfèrent au CRF titre 21, partie 314.

3.3. Japon

Le Japon a deux autorités de santé²⁹ :

- Le ministère de la Santé, du travail et du bien-être (MHLW)
- L'agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (PDMA)

Le ministère de la Santé, du travail et du bien-être (MHLW) a été créé le 6 janvier 2001, suite à la fusion de l'ancien ministère de la santé et de la protection sociale (MHW) et du ministère du travail (MoL).

Le ministère de la Santé, du travail et du bien-être est chargé de la réglementation des produits pharmaceutiques au Japon. Le MHLW planifie les politiques d'un système national d'offre de services médicaux et de santé pour la population³⁰.

En tant que responsable des affaires de réglementation pharmaceutique au Japon, le ministère propose des politiques visant à garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments, y compris les cosmétiques et les dispositifs médicaux les dispositifs médicaux

Le MHLW est assez important et son organisation est complexe.

L'objectif principal de la PDMA est de contribuer à l'amélioration de la santé publique en assurant la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits de santé.

Pour accomplir sa mission, les activités de la PDMA sont divisées en un système à 3 piliers uniques au Japon : examen du produit, mesures de sécurité post-marketing, services de secours en cas d'effets secondaires indésirables. Le rôle du PMDA portera sur l'évaluation technique du produit, plus particulièrement en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité.

Les médicaments doivent se conformer à la Loi japonaise sur les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux « Pharmaceuticals and Medical Devices Act »³¹. La loi PDM a remplacé la loi japonaise sur les affaires pharmaceutiques (JPAL) en novembre 2014. La loi exige que les fabricants démontrent à la fois la conformité du produit et un système de gestion de la qualité (SGQ) conforme à l'ordonnance ministérielle n° 169 de 2004.

C'est la Loi sur la garantie de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des produits pharmaceutiques, des médicaux, des produits de thérapie régénérative et cellulaire régénérative et cellulaire, les produits de thérapie génique et les produits cosmétiques. Son objectif principal est de fournir des médicaments plus sûrs et plus efficaces aux patients japonais aussi rapidement que possible.

3.4. Canada

Le Canada est une fédération composée de douze provinces et trois territoires. La santé est partagée en compétences fédérales et provinciales. Chacune des provinces est responsable de son système de santé après l'autorisation de l'organisme de réglementation fédéral : Santé Canada. Elles ont l'autonomie de gestion³².

Santé Canada autorise la mise sur le marché d'un médicament dans le pays, elle évalue l'innocuité, l'efficacité et la qualité.

Au niveau national, l'AMM est accordée lorsque le médicament détient un avis de conformité amenant ainsi qu'un DIN (identification numérique de drogue).

La DGPSA (Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments) de Santé Canada est l'autorité nationale qui réglemente, évalue et surveille l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits thérapeutiques et de diagnostic³³.

4. ICH Q12 : généralités

4.1. ICH – International Council of Harmonization

4.1.1. Historique

« The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) » a été fondé en 1990 par les autorités de santé et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis (présentés dans le tableau IV ci-dessous) pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. L'ICH est basé à Genève, en Suisse³⁴.

	<u>Autorités de santé membres de l'ICH</u>	<u>Représentants de l'industrie pharmaceutique</u>
Europe	Commission Européenne (CE)	Fédération européenne d'associations et d'industries pharmaceutiques (EFPIA)
Etats-Unis	US Food and Drug Administration (FDA)	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)
Japon	Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (MHLW) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)

Tableau IV: Présentation des autorités de santé et des représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis fondateurs de l'ICH

L'objectif de l'ICH est d'harmoniser l'enregistrement des produits pour rationaliser et réduire le nombre de tests, d'essais de recherche et de développement de nouveaux médicaments tout en maintenant un haut niveau de qualité, sécurité et efficacité. Cela a été motivé par l'augmentation des coûts des soins de santé, de la recherche et du développement et à la nécessité de répondre aux attentes de nouveaux traitements sûrs et efficaces dans un délai minimal³⁵.

Les lignes directrices, issues du travail d'ICH, sont réparties en 4 catégories³⁶ :

- Qualité (Q)
- Sécurité (S)
- Efficacité (E)
- Multidisciplinaires (M)

4.1.2. Evolution de l'ICH

ICH rassemblait à l'origine les autorités réglementaires d'Europe, du Japon et des États-Unis et les représentants des industries pharmaceutiques de ces trois régions (membres fondateurs).

Depuis, les agences réglementaires d'autres pays (Canada, Suisse, Brésil, République de Corée, Singapour, Chine, Taiwan) ont été acceptées comme membres ainsi que trois autres associations industrielles.

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et l'IFPMA (« International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations ») déjà observateurs ont été rejoints par 30 autres organisations (autorités réglementaires nationales, régionales ou internationales)³⁷.

Les agences réglementaires ayant rejoint les membres ICH :

- Health Canada
- Swissmedic
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, Brazil)
- Ministry of Food and Drug Safety (MFDS, Republic of Korea)
- Health Sciences Authority (HSA, Singapore)
- Food and Drug Administration (TFDA, Chinese Taipei)

Les entités industrielles ayant rejoints les membres ICH³⁸ :

- International Generic and Biosimilar Medicines Association (IGBA)
- World Self-Medication Industry (WSMI)
- Biotechnology Innovation Organisation (BIO)

Il existe également des membres observateurs tels que :

- The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA)
- The World Health Organization (WHO)
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS, Mexico)
- International Pharmaceutical Excipient Council (IPEC)
- United States Pharmacopeia (USP)
- Etc

4.2. Piliers fondateurs de l'ICH Q12

4.2.1. ICH Q8 : Pharmaceutical development

L'ICH Q8 « Pharmaceutical development » est un des piliers de la rénovation des systèmes de gestion de la qualité pharmaceutique. Cette ligne directrice apporte une meilleure compréhension des procédés au cours du développement ce qui engendre une optimisation de la qualité des produits. De plus, ce système permet une amélioration continue tout le long du cycle de vie du médicament³⁹.

Cette note explicative ICH décrit le contenu suggéré de la section 3.2.P.2 (Développement pharmaceutique) suivant le mode de présentation du CTD.

Elle introduit le concept d'espace de conception (« Design space ») et le principe que la qualité doit être élaborée au travers de la conception (« Quality by Design – QbD ») c'est-à-dire au cours du cycle de vie du médicament⁴⁰.

Cela implique que les changements appliqués lors du procédé de conception du médicament doivent être considérés comme données additionnelles, ce qui entraîne une diminution des demandes de « variation » réglementaire auprès des autorités. Cependant, cette ligne directrice n'empêche pas d'un procédé réglementaire en cas d'une intervention en dehors des limites de l'espace de conception.

Nous pouvons mettre en évidence que ce concept de « quality by design » implique plusieurs notions :

- Espace de conception (« Design space ») : espace multidimensionnel dans lequel certains paramètres identifiés peuvent varier tout en conservant les critères de qualité, efficacité et sécurité du produit. Tout changement interne à cet espace ne nécessite pas d'action réglementaire, pas de dépôt de demande de « variation ».
- « Quality Target Product Profile » – QTPP : c'est un résumé des caractéristiques qualité et efficacités attendues du produit
- Les « Attributs Qualité Critiques » - « Critical quality attributes » (CQA) : définis comme une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit se situer dans une limite, une plage ou une distribution appropriée pour garantir la qualité souhaitée du produit.

Les « Attributs Qualité Critiques » - « Critical quality attributes » (CQA) reflètent les notions suivantes

- Les « Attributs Critiques de Formulation du produit » - « Critical Material Attributes » (CMA) : propriété physique, chimique, biologique ou microbiologique ou caractéristique d'une matière première qui doit se trouver dans une limite, une gamme ou une distribution appropriée pour assurer la qualité souhaitée du produit
- Les « Paramètres Critiques du Procédé » - « Critical Process Parameter » (CPP) : facteurs opérationnels qui ont un impact sur le procédé de fabrication en cours de développement.

Les principes du développement selon la méthodologie du « Quality by Design » intègrent la maîtrise des changements. En effet, la stratégie de maîtrise définit les moyens de contrôle mis en œuvre pour justifier la maîtrise de la qualité des produits fabriqués.

- Ces moyens sont pour les produits, les matières premières et les intermédiaires : « specifications » and « material attributes »
- Pour le suivi du procédé : les IPC (« In process control »), les IPT (« In process testing »), le PAT (« process analytical technology ») et le « monitoring » des paramètres et conditions opératoires au regard du risque identifié.

Le QbD, applicable aux procédés et méthodes analytiques apporte ainsi, grâce à la construction d'un « design space » et la définition des paramètres critiques, une flexibilité dans la gestion des changements.

Tout changement à l'intérieur du « Design Space » n'implique pas la mise en œuvre d'une procédure de maîtrise des changements, les attributs critiques qualité étant maintenus, seules les modifications touchant aux conditions dites établies ayant un impact sur les attributs qualité critiques relèvent de la maîtrise des changements.

4.2.2. ICH Q9: Quality risk management

Le risque est la combinaison de la probabilité d'un préjudice et de la gravité de ce préjudice (ISO/IEC Guide 51⁴¹)⁴².

La gestion des risques liés à la qualité implique une surveillance de ceux-ci tout au long du cycle de vie.

De plus, cette notion rapporte au principe de contrôle, de maîtrise ainsi que de communication vis-à-vis des risques pouvant impacter la qualité du produit au cours de son développement.

La maîtrise continue des risques (« Quality Risk management ») est assurée par le système qualité (SQP), ainsi que par la vérification continue de la robustesse du procédé de fabrication. La Figure 3 ci – dessous représente les étapes de gestion du risque appliqués selon l'ICH Q9.

Deux principes de la gestion du risque qualité :

- Une évaluation des risques basée sur les données scientifiques
- L'intensité des efforts, le caractère officiel et la documentation de gestion des risques liés en fonction du niveau de risque.

L'appréciation du risque consiste à identifier, analyser et évaluer les risques pouvant impacter la qualité du produit. Tandis que la maîtrise des risques est définie par les notions de réduction de ceux-ci et leur acceptation.

Nous pouvons également mettre en évidence l'importance de la communication des risques, en effet, le partage de l'information entre les différentes parties (industries, autorités de santé, patients etc) permet de détecter mais également d'étudier la gravité des risques.

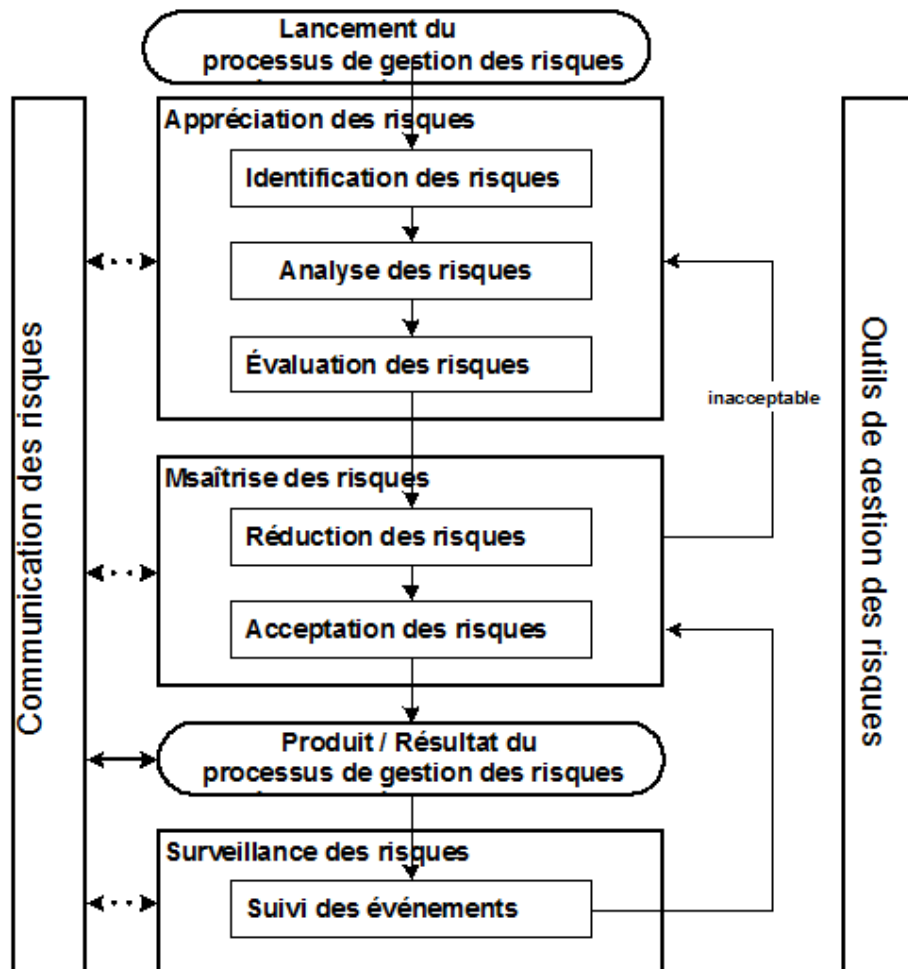


Figure 3: Etapes de gestion du risque appliquées selon l'ICH Q9

Il existe différents outils pour la gestion des risques qualité⁴³ :

- Analyse risques-exploitabilité (HAZOP)
- Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)
- Méthode AMDEC (analyse des modes de défaillance efficacité et criticité) : destinée à l'analyse des modes de défaillance et leurs effets et leur criticité (préconisée pour la certification)
- Analyse par arbre de panne (AAP)
- Analyse préliminaire des dangers (APD)
- Analyse des causes et des effets (Méthode des 5M - Le Diagramme d'Ishikawa)
- La démarche PDCA illustrée par la roue de Deming : système d'amélioration continue de la qualité
- Méthode QQQQCP : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi : méthode d'analyse/recherche des causes
- Le diagramme de Pareto : destiné à représenter l'importance de différentes causes attachées à un problème

4.2.3. ICH Q10: Pharmaceutical quality system

L'objectif de l'ICH Q10 est d'aider les fabricants de produits pharmaceutiques à concevoir et à mettre en œuvre un système de gestion de la qualité efficace.

Ce modèle est centré sur les concepts de qualité de l'Organisation internationale de normalisation (ISO), qui inclut les exigences réglementaires BPF et peut être mis en œuvre au cours des différentes étapes du cycle de vie du produit. Cette ligne directrice vient compléter les « guidelines ICH Q8 Pharmaceutical Development » et ICH Q9 « Quality Risk Management »⁴⁴.

Le modèle ICH Q10 fournit des détails sur les responsabilités de gestion qui sont essentielles à la réalisation du SQP. Le Tableau V ci-dessous montre l'application de la maîtrise des changements selon le cycle de vie du médicament.

Cette note explicative démontre l'importance d'un système de qualité pharmaceutique efficace dans l'industrie pharmaceutique pour l'amélioration de la qualité et de la disponibilité des médicaments, et ce, tout au long du cycle de vie du produit ce qui inclut les étapes suivantes : Développement pharmaceutique, transfert de la technologie, fabrication commerciale et arrêt du produit⁴⁵.

L'ICH Q10 est constitué de plusieurs éléments⁴⁶ :

- Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit
- Un système d'actions préventives et correctrices (CAPA)
- Un système de maîtrise des changements
- Une revue de direction sur la performance du procédé et la qualité du produit

Le système de maîtrise des changements permet de favoriser l'amélioration continue de manière efficace et doit donc inclure les éléments suivants, et ce de manière appropriée

- La gestion du risque qualité. Le niveau d'information doit être proportionnel au niveau de risque
- Les changements proposés doivent être évalués en fonction de l'AMM et selon les exigences régionales. (A noter que les changements inclus dans l'espace de conception défini dans l'ICH Q8 ne nécessitent pas une demande de changement). Cependant, l'ensemble des changements doit être évalué au sein du système de maîtrise des changements de l'entreprise
- Le changement proposé doit être évalué par une équipe d'experts (comité des changements)
- Une évaluation après implémentation du changement doit être effectuée pour étudier l'impact sur la qualité du produit

La Figure 4 représente un diagramme du modèle de système de qualité pharmaceutique ICH Q10⁴⁷.

En plus de ces éléments, l'ICH Q10 souligne l'importance et l'interconnexion de la gestion des connaissances et de la gestion des risques de qualité pour un SQP réussi et efficace, qui sont toutes deux décrites dans les « guidelines ICH Q8 » « Pharmaceutical Development » et ICH Q9 « Quality Risk Management ».

Les objectifs de l'ICH Q10⁴⁸ :

- Assurer la fabrication du produit à travers un système capable d'assurer la mise sur le marché d'un produit respectant les critères de qualité, sécurité et efficacité
- Etablir et maintenir une phase de maîtrise, associée à un système de gestion des risques performant assurant le contrôle et la surveillance du procédé et la qualité du produit
- Faciliter l'amélioration continue permettant ainsi de renforcer le principe d'innovation

Développement	Transfert de technologies/ Scale-up	Fabrication industrielle
Les changements sont une partie inhérente au développement des procédés et des produits ; ils doivent être documentés. Les formalités du procédé de maîtrise des changements doivent être consistantes avec le stade de développement	Le système de maîtrise des changements doit fournir une gestion et une documentation des ajustements réalisés durant les activités de transfert et de changement de taille de fabrication	Un système établi de maîtrise des changements doit être mis en place pour la fabrication industrielle. Une supervision par l'Unité Qualité doit fournir l'assurance de l'utilisation appropriée des approches scientifiques et basées sur les risques

Tableau V: L'application de la maîtrise des changements selon le cycle de vie (ICH Q10)

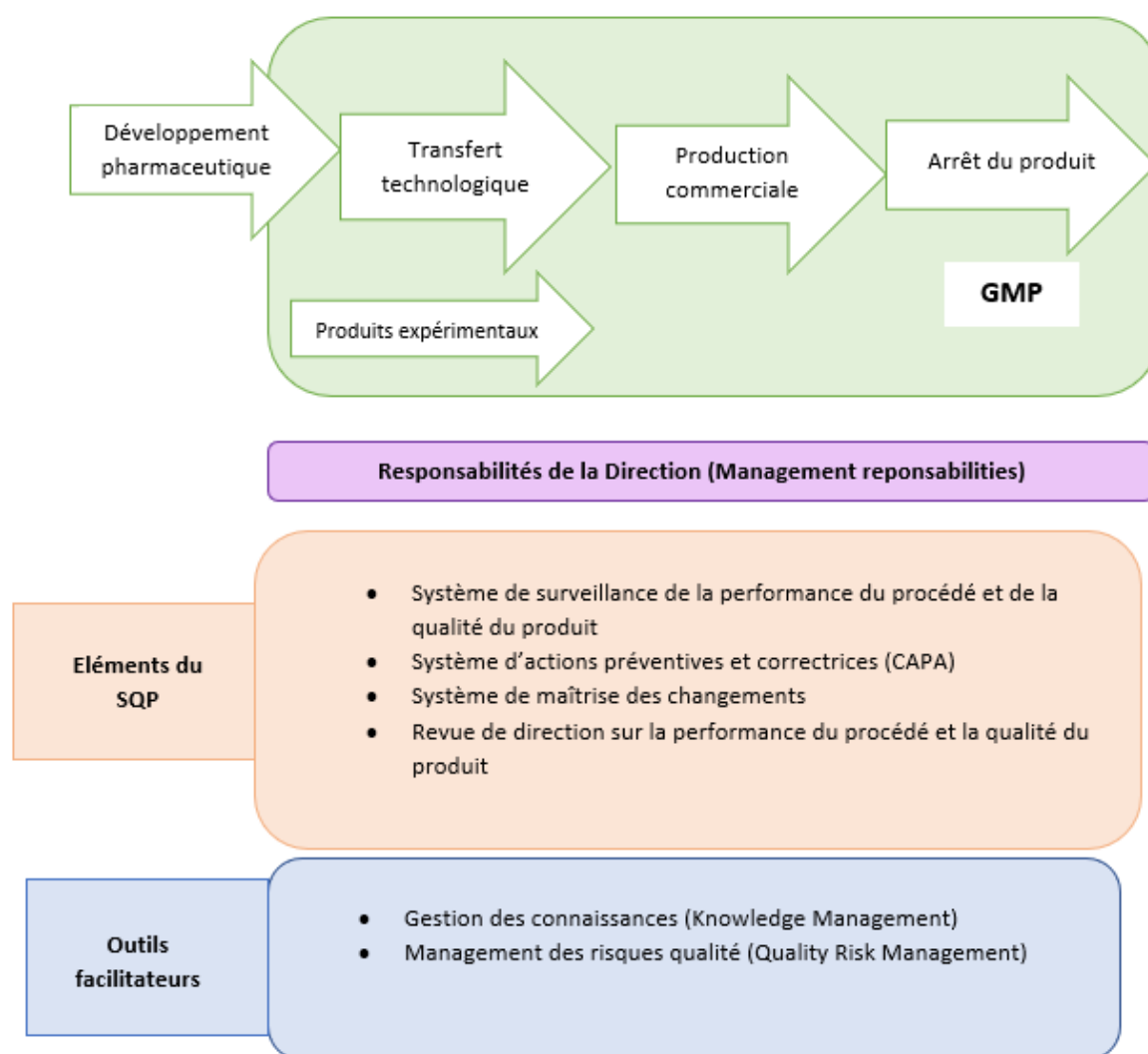


Figure 4: Diagramme du modèle de système de qualité pharmaceutique ICH Q10

4.2.4. ICH Q11: Development and manufacture of drug substance

La « guideline » ICH Q11 s'inscrit dans la continuité de l'ICH Q8, ainsi que des ICH Q9 et Q10. Elle fournit des précisions sur les principes et les concepts décrits dans les précédentes lignes directrices en ce qui concerne le développement et la fabrication de substances médicamenteuses⁴⁹.

Elle est considérée comme le texte de référence pour le développement et la fabrication des substances actives pharmaceutiques. Ce guide clarifie et harmonise les exigences réglementaires en matière de développement et de fabrication des substances actives.

En effet, elle fournit des directives sur les renseignements qui doivent être fournis dans le module 3 des sections 3.2.S.2.2 à 3.2.S.2.6 (ligne directrice M4Q de l'ICH) du Document technique commun⁵⁰.

Cette ligne directrice est fondée sur la démarche du « Quality by Design » et de l'analyse de risques. Elle permet de mieux définir les attributs qualités critiques de la substance active et les paramètres du procédé qui serviront à établir un espace de conception (« Design Space ») et une stratégie de contrôle tout au long du cycle de vie du produit⁵¹.

Elle permet également une gestion des modifications plus flexibles sur le plan réglementaire grâce :

- La connaissance des produits et procédé gérée depuis le développement jusqu'à la vie commerciale du produit
- La performance du procédé, la stratégie de contrôle et l'adéquation de l'espace de conception doivent être évalués périodiquement tout au long du cycle de vie du produit
- Tout changement à l'intérieur de l'espace de conception ne nécessite pas d'approbation par les Autorités réglementaires

Chapitre 2 : Application de l'ICH Q12 dans la maîtrise des changements

1. Introduction : ICH Q12

1.1. Contexte de mise en place de l'ICH Q12

La mise en place de l'ICH Q12 est due à plusieurs raisons. Cela commence par la complexité qui se produit en raison d'un manque d'harmonisation mondiale des réglementations. Une ligne directrice comme celle-ci sera adoptée par les régulateurs des principales régions du monde et, avec le temps, l'objectif est qu'elle soit adoptée par d'autres entités mondiales. À l'heure actuelle, la mise en œuvre d'un changement post-approbation prend beaucoup de temps et les organismes de réglementation souhaitent que l'amélioration continue et l'innovation soient incorporées, de sorte qu'ils veulent faciliter ce changement. La mise en œuvre d'un seul changement post-approbation peut prendre 3 à 5 ans dans plusieurs régions, ce qui entraîne des coûts supplémentaires et une rupture potentielle de l'approvisionnement. Si le modèle du « Quality by Design » est utilisé pour le développement, alors il y a une opportunité pour la flexibilité et les opérations et cette directive encourage cette philosophie. Cette note explicative met également l'accent sur la stratégie de contrôle avec des outils permettant de mieux gérer le changement et l'innovation et, enfin, l'industrie veut éviter les pénuries de médicaments⁵².

L'ICH Q8 se concentre sur le procédé de développement et devrait commencer par le soutien au développement précoce, le transfert des essais cliniques et la commercialisation. La Q9 de l'ICH renforce le concept de gestion de tout ceci dans une perspective de risque et la Q10 de l'ICH se concentre sur le transfert technologique approprié et les attentes permanentes en matière de système de qualité pharmaceutique. L'objectif du développement jusqu'à la commercialisation devrait être de réduire le risque pour le patient, ce qui peut être défini comme la sécurité et l'efficacité. La QbD encourage l'amélioration continue si elle est exécutée correctement ; c'est donc le lien direct avec la gestion du cycle de vie et la Q12 de l'ICH.

ICH Q12 fournit un cadre flexible pour faciliter les changements de CMC (Chemistry Manufacturing and Controls) post-approbation basés sur les principes de la qualité par la conception (QbD). Il fournit une approche proactive et normalisée des changements ainsi que des conseils sur les outils permettant de gérer ces changements⁵².

1.2. Principe

La « guideline ICH Q12 » est applicable depuis fin novembre 2019.

L'élaboration de l'ICH Q12 a eu lieu pour plusieurs raisons dont deux raisons fondamentales. La première est de renforcer le fait que le lancement d'un produit n'est que le début et non la fin. La seconde est d'encourager et de renforcer l'utilisation de la qualité par la conception qui est formée à partir des concepts des lignes directrices précédentes sur les médicaments telles que ICH Q8, 9, 10, 11. En utilisant le QbD, la base formée facilite l'amélioration des produits et la compréhension des procédés et qui facilitera les changements d'un point de vue réglementaire et technique.

La ligne directrice est applicable :

- Aux substances pharmaceutiques
- Aux produits pharmaceutiques
- Aux produits combinés médicament-dispositif

L'ICH Q12 facilite la gestion des changements de CMC post-approbation d'une manière plus prévisible et efficace tout au long du cycle de vie du produit. Elle souligne également l'importance d'un système de qualité pharmaceutique (SQP) efficace dans la gestion des changements au cours du cycle de vie du produit de manière proactive. Cette ligne directrice met en évidence le principe d'une compréhension plus précise du changement post-AMM grâce à une meilleure connaissance des produits et procédé ainsi que le renforcement des connaissances scientifiques et le risque⁵³.

L'ICH Q12 s'applique aux produits pharmaceutiques, y compris les produits chimiques, biotechnologiques et biologiques actuellement commercialisés mais également aux produits combinés médicament-dispositif qui répondent à la définition d'un produit pharmaceutique ou biotechnologique/biologique.

La ligne directrice ICH Q12 complète les approches réglementaires décrites dans les lignes directrices de l'ICH sur la qualité (ICH Q8(R2), Q9, Q10 et Q11). Les lignes directrices ICH Q8(R2) et Q11 se concentrent principalement sur les aspects de la phase initiale du cycle de vie du produit (le développement pharmaceutique, l'enregistrement et le lancement du produit) tandis que l'ICH Q12 traite de la phase commerciale du cycle de vie du produit (telle que décrite dans la Q10 de l'ICH qui définit le système de qualité pharmaceutique)⁵⁴.

L'ICH Q12 aborde les points suivants⁵² :

- Catégorisation des changements de CMC post-approbation : fournit un cadre qui englobe une catégorisation basée sur le risque pour le type de communication à effectuer entre le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) et l'autorité réglementaire
- Les « Established Conditions » (conditions établies) permettent une compréhension claire entre le TAMM et l'autorité réglementaire concernant les éléments nécessaires pour assurer la qualité du produit
- Protocole de gestion des changements post-approbation : outil réglementaire qui fournit une prévisibilité quant aux informations requises et au type de soumission pour soutenir un changement de CMC
- Gestion du cycle de vie du produit : permet de déterminer comment un produit sera géré pendant la phase commerciale du cycle de vie
- Système de qualité pharmaceutique (SQP) et gestion du changement : un SQP efficace tel que décrit dans ICH Q10 et la conformité aux BPF régionales sont nécessaires pour la mise en œuvre de ICH Q12
- Relation entre l'évaluation réglementaire et l'inspection
- Approches structurelles pour les changements fréquents de CMC post-approbation
- Approches des données de stabilité pour soutenir l'évaluation des changements de CMCs

1.3. Objectif et intérêt

Le guide ICH Q12 a pour objectif principal d'établir un cadre pour la gestion des changements post-approbation qui impactent la partie CMC du dossier réglementaire⁵⁵.

L'ICH Q12 permet d'harmoniser la gestion des changements de CMC post-approbation d'une manière plus transparente et efficace et dans toutes les régions ICH de manière à faciliter la surveillance réglementaire basée sur le risque.

L'objectif de cette démarche est d'accélérer l'implémentation du changement à travers une pré-autorisation des autorités sur les requis nécessaires à la demande de « variation » et les études à réaliser. La mise en œuvre de cette démarche du PACMP nécessite une anticipation des changements de la part de l'industriel.

Sa finalité est de faciliter la gestion des changements « Life cycle », de rendre leur processus de gestion plus prévisible et efficace, en permettant aux industriels de gérer une grande partie de leurs changements au travers du système qualité pharmaceutique afin de minimiser les « variations » réglementaires.

Dans un contexte de transparence entre l'industrie et les autorités de réglementation, le but affiché de cette note explicative ICH Q12 est de faciliter l'innovation et permettre la réalisation du concept d'amélioration continue⁵⁶.

L'objectif est également l'harmonisation des délais d'implémentation qui peuvent être variables⁵⁷.

En effet, pour un même changement et selon les pays concernés : cette harmonisation facilite l'amélioration des procédés, de la qualité et limite les coûts additionnels pour l'entreprise. Ces objectifs facilitateurs font appel à l'utilisation d'outils réglementaires qui permettent une gestion stratégique des changements post-approbation. Ces opportunités sont déterminées par l'implémentation des démarches basées sur la connaissance scientifique et le risque (ICH Q8 & 9) et la mise en place d'un système de management de la qualité robuste (ICH Q10).

L'ICH permet, en plus de l'approche standard de « variations », une approche proactive de gestion des changements CMC⁵².

Cette note explicative soulève un intérêt important qui est, grâce au principe d'amélioration continue et aux outils réglementaires associés, de rétrograder le niveau de la « variation » en soumettant les résultats d'un protocole préapprouvé menant ainsi à plus de « variations do & tell (notification après implémentation) et moins de tell & do (notification avant implémentation). Par exemple, une modification de type IB serait traitée sous les critères d'une modification de type IA (ne nécessitant pas d'approbation au préalable par les autorités compétentes et sont soumises à une notification). En effet, les types de « variations » destinées à enregistrer les changements prévus sous un protocole de comparabilité ont un niveau de criticité inférieur⁵⁸.

Il s'agit d'un processus constitué de 3 étapes :

- 1) Soumission d'un document PACMP décrivant le changement et les études programmées pour justifier le changement auprès des autorités en vue d'obtenir une approbation au préalable des études à initier.
- 2) Effectuer les études pour démontrer le maintien de la qualité du produit.
- 3) Fournir les résultats de études via un type de « variation » de criticité inférieure quand les résultats des études sont disponibles.

2. Types de changements

Les réglementations n'étant pas harmonisées sur le plan international, l'actualisation des dossiers d'AMM est soumise à des exigences qui diffèrent selon les régions du monde et se traduit par des demandes de « variations » auprès de leurs autorités de santé avec des procédures de soumissions et des délais d'enregistrement spécifiques. Il est donc nécessaire de distinguer les différents types de « variations » en fonction des référentiels en vigueur dans la région du monde concernée et les délais d'approbation.

2.1. Union Européenne

Les lignes directrices du 16 mai 2013 «*Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures (2013/C 223/01)*» détaillent les caractéristiques des différentes catégories de modifications, le déroulement des procédures ainsi que la documentation à soumettre⁵⁹.

Les « variations » pharmaceutiques suivent le Règlement (CE) n° 712/2012 de la Commission du 3 août 2012 modifiant le Règlement (CE) n° 1234/ 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché pour les médicaments à usage humain et les médicaments vétérinaires. Le tableau VI ci-dessous détaille les différents types de « variations » selon leur impact sur la qualité, efficacité et sécurité du médicament⁶⁰.

- « Variation » mineure de type IA : concerne une modification administrative ou technique nécessitant une notification sans évaluation technique (Exemple : suppression d'un site de fabrication d'une matière première ou de produit fini : Principe actif (PA) ou Médicament)
- « Variation » mineure de type IB : concerne une modification qui nécessite une notification et une évaluation technique (Exemple : changement au niveau du procédé de fabrication du principe actif ou remplacement d'un excipient par un autre comparable)
- « Variation » majeure de type II : concerne une modification qui nécessite une notification incluant un rapport d'expert, une évaluation technique et une autorisation sans remise à jour de l'AMM (Exemple : changement de dosage ou de forme pharmaceutique)

Il existe trois types de « variations » :

- Administrative : Modification du nom et/ou de l'adresse de l'autorité titulaire de l'autorisation de mise sur le marché titulaire de l'autorisation de mise sur le marché / Suppression de sites de fabrication de fabrication
- Qualité (CMC) : Modification du procédé de fabrication / changement dans les spécifications
- Sécurité/Efficacité : Introduction d'un nouveau système de pharmacovigilance/ « Variations » liées à modifications importantes du RCP en raison notamment de nouveaux critères de qualité, précliniques cliniques ou de pharmacovigilance

Variations	IA		IB	II
Catégories	Mineure		Mineure	Majeure
Référence Article du Règlement	Article 8		Article 9	Article 10
Impact	Impact minime, voire nul, sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné		Pas une « variation » mineure du type I Pas une « variation » majeure du type II Pas une extension	Pas une extension Impact significatif sur la qualité, sécurité ou l'efficacité du médicament concerné
Approbation de l'Autorité de santé/ Stratégie de soumission	Aucune approbation requise avant la mise en œuvre Notification après implémentation 1 an (rapport annuel) pour IA, 2 semaines pour les IAIN « Do and tell »		Approuvé si l'Autorité de santé n'a pas envoyé au détenteur un avis défavorable dans les 30 jours après l'accusé de réception d'une notification valide Notification avant implémentation « Tell, wait and do »	Exige une approbation préalable pour l'implémentation Notification avant implémentation « Tell and wait »
Délais de réponse			30 jours	30 à 60 jours
Exemples	IA Suppression/ajout de tout site de fabrication, Modifications apportées aux spécifications de	IAIN Modification du nom/adresse de Tamm Changement dans le nom	Extension de la durée de vie Changement de la taille de l'emballage du produit fini.	Modification des paramètres de spécification des produits finis (élargissement des spécifications)

	la substance active pour se conformer à une mise à jour de la Pharmacopée	de la personne de contact	Modification mineure d'un procédé de fabrication approuvé	Ajout d'un nouveau fabricant d'API Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou modification d'une indication existante
--	---	---------------------------	---	--

Tableau VI: Tableau représentant les types de « variations » décrites dans le Règlement (CE) n° 712/2012 en fonction de leur impact sur la qualité, sécurité et efficacité

2.2. Etats-Unis

Les « variations » pharmaceutiques sont décrites dans

- Guide pour l'industrie – “Guidance for Industry: Changes to an approved NDA /ANDA (April 2004)”
- Guide pour l'industrie – “Guidance for Industry: CMC Post approval Manufacturing changes to be documented in Annual Reports (March 2014)”

Trois types (mineur, modéré et majeur) du changement sur la qualité, la sécurité et/ou l'efficacité d'amendement : le mode de notification est choisi suivant l'importance du risque du produit⁶¹

- A l'avance par rapport à la distribution du produit : « to use a Prior Approval Supplement » (pour tout changement classé comme majeur)
- Au moment du changement ou juste avant la distribution du produit : « Change Being Effected at day 0 or at day 30 at the last before the product distribution » (pour tout changement classé comme moyen)
- Annuellement : « Annual Report » (pour tout changement mineur classé sans risque ou de risque faible) : US-FDA « guideline (03/2014) -0910-0758 » : « CMC post approval manufacturing changes to be documented in Annual Reports »

Les types de changements sont détaillées dans le tableau VII ci-dessous.

Variations	Annual Report	Supplement - Changes Being Effected in 30 Days (CBE 30) Supplement - Changes Being Affected (CBE 0)	Prior Approval Supplement (PAS)
Catégories	Mineure	Modérée	Majeure
Impact	Impact minime sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné	Impact modéré sur la qualité, sécurité ou l'efficacité du médicament concerné	Pas une extension Impact significatif sur la qualité, sécurité ou l'efficacité du médicament concerné
Approbation de la FDA/ Stratégie de soumission	Ne requiert pas d'autorisation préalable. Le titulaire d'AMM doit déclarer ces changements dans un rapport annuel à la FDA.	Pas d'autorisation préalable CBE-0 : le demandeur met en œuvre le changement immédiatement après notification auprès de la FDA CBE-30 : le demandeur attend 30 jours après soumission auprès de la FDA pour implémenter le changement. L'absence de retour dans les 30 jours autorise une mise en œuvre. Néanmoins les autorités sont susceptibles de poser dans les 6 mois des questions mineures non bloquantes auxquelles le titulaire devra répondre. L'approbation officielle émanant de la FDA est reçue 6 mois après soumission.	Le demandeur soumet la demande de changement auprès de la FDA et doit attendre son approbation avant de mettre en œuvre le changement. Le délai standard d'instruction du dossier est de 6 mois. Notification avant implémentation

Exemples	<p>Transfert du site de packaging, d'étiquetage</p> <p>Un changement dans l'ordre d'addition des ingrédients pour les formes pharmaceutiques en solution ou des solutions utilisées dans les opérations unitaires (solution de pelliculage par exemple)</p>	<p>CBE 30</p> <p>Pour les substances médicamenteuses, tout changement du procédé et/ou des paramètres du procédé</p>	<p>CBE 0</p> <p>Un changement dans une procédure analytique utilisée pour tester les composants, le produit intermédiaire final, les matériaux en cours de fabrication, qui fournit la même assurance ou une assurance accrue de l'identité, de la force, de la qualité, de la pureté que la méthode d'analyse décrite dans la demande approuvée.</p>	<p>Établissement d'une nouvelle procédure d'analyse réglementaire, y compris la désignation de d'une procédure analytique alternative comme procédure réglementaire</p>
----------	---	--	---	---

Tableau VII: Tableau représentant les types de « variations » aux Etats-Unis

2.3. Japon

Il n'y a que deux types de mesures réglementaires possibles au Japon⁶²

- Changement partiel
- Changement mineur (notification)

Les types de changements sont décrits dans le tableau VIII ci-dessous.

Variations	Minor change		Partial change
Approbation de PMDA/ Stratégie de soumission	Approbation avant implémentation		Notification dans les 30 jours après implémentation
Impact	Impact faible sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné	Impact modéré sur la qualité, sécurité ou l'efficacité du médicament concerné	Impact élevé sur la qualité, sécurité ou l'efficacité du médicament concerné

Tableau VIII: Tableau représentant les types de « variations » au Japon

2.4. Canada

Les types de « variations » au Canada sont décrites dans le « Guidance Document : Post-Notice of Compliance (NOC) Changes : Quality document ». Ce document a pour but de fournir une orientation en ce qui concerne la classification d'un changement lié à la qualité pour un médicament ayant obtenu un avis de conformité. Il fournit également des recommandations sur les données supportives au changement pour déterminer son impact sur la qualité, sécurité et efficacité⁶³.

Les types de changements sont décrits dans le tableau IX ci-dessous.

Variations	Level IV - Record of changes	Level III - Annual notifications	Level II - Notifiable changes	Level I - Supplements
Catégorie		Mineure	Modérée	Majeure
Impact	Changements qui ne sont pas de niveau I, II ou III et qui ne devraient pas avoir d'impact négatif sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du	Impact faible sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné	Impact modéré sur la qualité, sécurité ou l'efficacité du médicament concerné	Impact élevé sur la qualité, sécurité ou l'efficacité du médicament concerné

	médicament concerné			
Approbation de Santé Canada/ Stratégie de soumission	Ne requiert pas d'autorisation préalable	Ne requiert pas d'autorisation préalable	Pas implémentation avant la lettre de non-objection « No Objection Letter » (NOL)	Les changements inclus dans cette catégorie de déclaration doivent être déposés, avec les données justificatives recommandées, auprès de Santé Canada en tant que Supplement to a New Drug Submission (SNDS) or a Supplement to an Abbreviated New Drug Submission (SANDS). Le changement ne peut être implémenté par le promoteur avant qu'un avis de conformité (AC) - Notice of Compliance (NOC) ait été émis.

Tableau IX : Tableau représentant les types de « variations » au Canada

Santé Canada a publié un avis en octobre 2020 qui fixait une cible pour la mise en œuvre de l'ICH Q12 au troisième trimestre de 2021 afin de laisser suffisamment de temps aux organismes de réglementation et aux parties prenantes pour se préparer.

Santé Canada lancera une consultation des parties prenantes au début de 2021 pour recueillir des commentaires sur les derniers éléments de la mise en œuvre de la note explicative ICH Q12.

3. Maîtrise des changements – Application des outils ICH Q12

Les demandes de « variation » d'AMM suivent un processus en deux étapes :

1. L'industriel rédige un document qui présente la modification et les justifications qu'il prévoit ; ce protocole est approuvé par le régulateur
2. Quand la modification est faite, l'industriel recueille les données justificatives et, en cas de conformité, les transmet au régulateur.
 - a. Si la modification n'impacte aucune caractéristique définie, aucune approbation formelle n'est requise, la conformité des données suffit à valider la modification ; le régulateur se réserve la possibilité d'inspecter les installations a posteriori pour vérifier leur conformité au dossier
 - b. Si la modification impacte une caractéristique définie, une approbation formelle préalable reste requise avant la mise en production ; le régulateur peut alors approuver rapidement au vu des données conformes

Ce procédé permet de gagner jusqu'à 6 mois sur le délai d'approbation d'une « variation ».

L'usage de ces principes requiert :

- De la part de l'industriel, un Système Qualité performant
- De la part du régulateur, une bonne communication entre les évaluateurs et les inspecteurs qui sont concernés ensemble pour l'établissement du PACMP

3.1. Outils de l'ICH Q12

Ce projet de ligne directrice développe de nouveaux outils et facilitateurs ⁶¹.

- Conditions établies (CE)
- Protocole de gestion des changements post-approbation (PACMP)
- Catégorisation des changements de CMC post-approbation
- Gestion du cycle de vie des produits (PLCM)

La Figure 5 ci-dessous représente les principaux outils de la ligne directrice ICH Q12.



Figure 5: Principaux outils de la ligne directrice ICH Q12

3.1.1. Conditions établies (CE)

Les conditions établies sont les informations requises pour fixer les conditions de production affectant les cibles du profil qualité critique d'une substance active ou d'un médicament (obligatoirement spécifiées dans le module 3) et dont le changement nécessite une soumission réglementaire⁶⁵.

Il existe deux types de conditions établies :

- Les conditions dites entrantes = paramètres (critiques et clés) du procédé et attributs qualité des matières, intermédiaires
- Les conditions dites sortantes = les contrôles en cours de procédé, les spécifications

Le niveau d'information à considérer pour les conditions établies, dépend de la stratégie de développement et contrôle de l'entreprise

- Soit Traditionnelle (« Quality by Testing »), basée sur une approche de développement fondée sur le contrôle de tous les paramètres entraînant une forte implication de toutes les conditions établies entrantes sur les attributs qualité du produit et une forte dépendance vis-à-vis des conditions établies sortantes
- Soit Avancée (« Quality by Design »), basée sur une meilleure compréhension des interactions entre les CE entrantes et les attributs qualité critiques permettant par une stratégie de contrôle adaptée de ne retenir qu'une quantité limitée de CE dites entrantes principalement fondée sur les paramètres procédés jugés critiques et non critiques, avec la définition d'un « design space »⁶⁶

Ainsi, tout changement de conditions établies préalablement approuvées impliquera une soumission aux autorités d'une documentation explicitant et justifiant le/les changements. Cette soumission se fera à l'aide du protocole de changement post-enregistrement.

Ces conditions établies sont des éléments du dossier d'AMM qui sont considérés comme nécessaires pour assurer la qualité du produit et qui, par conséquent, nécessiteraient une soumission réglementaire s'ils étaient modifiés après l'approbation.

Pour pouvoir exécuter l'ICH Q12, les conditions établies doivent être définies. Elles dépendent de la compréhension du produit et/ou du procédé et du risque lié à la qualité du produit.

Les conditions établies doivent être justifiées en utilisant une évaluation de la criticité basée sur le risque⁵².

Dans le cadre de l'ICH Q12, les conditions établies constituent la base pour déterminer si un changement de CMC post-approbation doit être rapporté à une Autorité réglementaire.

Les modifications apportées aux conditions établies à haut risque doivent être signalées pour approbation, les conditions établies à risque faible à modéré peuvent être notifiées, tandis que les non-conditions établies n'ont pas besoin d'être signalées.

Exemples de conditions établies :

- Paramètres critiques du procédé CPP (« critical process parameter »)
- Attributs critiques des matériaux
- Éléments clés des procédures analytiques
- Nom et structure de la substance médicamenteuse
- Sites de fabrication
- Spécifications
- Conditions de stockage et durée de conservation

Cela signifie que l'autorité réglementaire doit être informée de tout ce qui pourrait modifier les exigences essentielles de performance.

Après avoir identifié les CE, le demandeur peut proposer une catégorie de rapport pour les modifications post-approbation des CE avec une justification.

- Suivre les règlements et directives existants
- Proposer une catégorie de rapport alternative (CBE-30 au lieu de PAS)

La catégorie de déclaration dépend du risque potentiel pour la qualité.

- Les activités d'évaluation des risques doivent suivre les approches décrites dans ICH Q9
- Tenir compte de la stratégie de contrôle globale et de tout changement concomitant éventuel

Il existe différentes approches définies dans l'ICH Q12 qui peuvent être utilisées seules ou en combinaison pour identifier les conditions établies pour les procédés de fabrication⁶⁷ :

- Une approche basée sur les paramètres « Parameter-based approach » : dans laquelle le développement du produit avant la soumission réglementaire permet une compréhension limitée de la relation entre les entrées et les attributs de qualité résultants
- Une approche améliorée « Enhanced approach » : dans laquelle, avec une compréhension accrue de l'interaction entre les entrées et les attributs de qualité du produit, ainsi que la stratégie de contrôle correspondante, les conditions établies peuvent être identifiés, de sorte qu'ils se concentrent sur les paramètres d'entrée les plus importants ainsi que sur les sorties
- Dans certains cas, l'application de connaissances provenant d'un environnement riche en données permet une approche basée sur les performances « Performance-based approach », dans laquelle les conditions établies peuvent être principalement axés sur le contrôle des résultats de l'opération unitaire plutôt que sur les entrées du procédé

La ligne directrice contient un arbre de décision (Figure 6 ci-dessous) qui illustre l'identification des conditions établies et des catégories de déclaration associées pour les paramètres du procédé de fabrication⁶⁸.

Pour une implémentation pertinente de l'ICH Q12, une entreprise pharmaceutique doit d'abord identifier les conditions établies et ensuite les classer en niveaux de déclaration. La catégorisation des modifications post-approbation des CMC est décrite dans un cadre qui englobe une catégorisation basée sur le risque pour le type de communication attendu du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Étape 1 : Approche basée sur le risque pour l'identification des CE

- S'appuyer sur les principes Q8 - Q11 par le biais de l'évaluation actuelle des risques techniques
- Intégration de l'identification des CE dans les méthodes de travail et les modèles actuels

Does the parameter need to be controlled to ensure product quality (i.e., CPP or PP where impact on quality cannot be reasonably excluded)?

Yes

No

It is an EC¹

It is not an EC¹

Considering the output of the criticality assessment and the control strategy, what is the potential risk² to product quality if the parameter is changed?

High

Moderate/Low³

Reporting categories for changes to ECs

Prior Approval⁴

Notification⁴

Not Reported⁴

¹ Appropriate justification is expected for parameters that are ECs and that are not ECs

² Assessment of risk to quality using tools and concepts found in ICH Q9

³ In some cases, the regulator may determine that certain moderate risk changes proposed by the company may require prior approval

⁴ See Chapter 2 for further guidance on reporting categories and see section 3.3. regarding roles and responsibilities related to managing changes and maintaining an approved application

Étape 2 : Approche basée sur le risque pour l'identification des catégories réglementaires

- Développement de principes internes pour l'évaluation et la définition des catégories de rapports
- Développer des méthodes de travail pour l'identification des catégories réglementaires en conjonction avec l'identification des CE

Figure 6: Arbre de décision pour l'identification des conditions établies et des catégories de rapports associées

L'intention du tableau X est de fournir des indications générales sur les éléments de fabrication et de contrôle qui constituent les conditions établies et leur emplacement dans la structure du CTD. Les lignes blanches indiquent les sections du CTD où se trouvent généralement les EC, les lignes grises indiquent les informations complémentaires. Les sections du CTD contenant des conditions établies peuvent également contenir des éléments d'information de soutien. Pour les informations relatives au système d'administration d'un médicament pour un produit mixte, l'emplacement ou le contenu pertinent dans la structure CTD peut dépendre de la conception du produit et de la région ^{52 69}.

Les sections peuvent contenir à la fois des conditions établies et des informations complémentaires (l'action réglementaire n'est requise que pour les conditions établies).

CTD sections	Section title	Established conditions
3.2.S	Drug substance	
3.2. S. 1	General information	
3.2.S.1.1	Nomenclature	Drug substance name, structure
3.2.S.1.2	Structure	
3.2.S.1.3	General properties	Supportive information
3.2.S.2	Manufacture	
3.2.S.2. 1	Manufacturer(s)	Drug substance manufacturing site(s) (including testing)
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls	Individual unit operations and their sequence in the manufacturing process
3.2.S.2.3	Control of Materials	Starting material specifications Raw material, reagent, solvents critical controls Source materials
3.2.S.2.4	Control of critical steps and intermediate	Specifications for critical steps and intermediates which may include storage conditions of critical intermediates
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation	Supportive information
3.2.S.2.6	Manufacturing process development	Supportive information
3.2.S.3	Characterization	Supportive information
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics impurities	Supportive information
3.2.S.3.2		
3.2.S.4	Control of drug substance	
3.2.S.4.1	Specifications	Drug substance specification

		For each quality attribute on the specifications <ul style="list-style-type: none"> - Test method - Acceptance criteria
3.2.S.4.2	Analytical procedures	
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedure	Supportive information
3.2.S.4.4	Batch analyses	Supportive information

Tableau X : Sections du CTD de la substance médicamenteuse contenant des conditions établies et des informations complémentaires

3.1.2. Catégorisation des changements

La catégorisation des changements est basée sur le risque et donc de l'effet potentiellement négatif sur la qualité, sécurité et efficacité du produit⁷⁰.

La première catégorie est l'approbation préalable – « Prior approval », il s'agit d'une catégorie qui présente un risque pour la qualité du produit et qui a nécessité un examen et une approbation de l'autorité réglementaire avant sa mise en œuvre.

Les changements qui nécessitent moins d'informations justificatives peuvent être communiqués à l'autorité sous la forme d'une notification officielle, sans qu'une approbation préalable soit nécessaire.

La dernière catégorie est celle qui présente le risque le plus faible, elle est gérée en interne et documentée dans le SQP et n'est pas nécessairement signalée aux autorités de réglementation, mais elle peut être vérifiée lors d'une inspection de routine si l'on demande de fournir les détails à l'appui.

L'ICH Q12 simplifie la structure des catégories de déclaration et actuellement, cela peut être un défi avec certaines des catégories de déclaration actuelles sur les différents marchés.

L'EMA a souligné que des principes similaires basés sur le risque guident déjà les exigences de déclaration au sein de l'UE, et que celles-ci resteront conformes aux directives de modification actuelles de l'UE.

3.1.3. Gestion du cycle de vie des produits (« Product Lifecycle Management document – PLCM »)

Le document de gestion du cycle de vie du produit sert de dépôt central pour les conditions établies, les catégories de rapport pour les modifications des conditions établies approuvés, le PACMP (s'il a été soumis) et les engagements de CMC post-approbation. Il s'agit d'un document évolutif. C'est un résumé qui transmet de manière transparente, aux autorités de santé, la façon dont le détenteur de l'AMM prévoit de gérer les changements CMC post-approbation⁷¹.

Les éléments contenus dans le PLCMP sont donc les suivants⁵²:

- Les conditions établies
- Les catégories de changements apportées aux conditions établies
- Le protocole de changement post enregistrement (PACMP)
- Engagement (« commitments ») du site de production : les tests à réalisés au cours de la phase commerciale qui ont été convenus entre l'industriel et les Autorités de Santé.

Ce document doit inclure la section CTD où la condition établie et la catégorie de rapport proposée doivent être définies. En plus de cela, une sous-section saisit tous les PACMP et elle saisira également les engagements post-commercialisation. Il s'agit d'un outil de saisie, de communication et d'alignement avec l'autorité de santé.

L'objectif étant de faciliter et d'encourager une approche plus stratégique de la gestion du cycle de vie. Il permet également la transparence et facilite l'amélioration continue⁷².

Le PLCMP est soumis avec la demande initiale ou comme supplément/ « variation » (dans la section 3.2.R par exemple).

La relation entre les autorités de santé est assurée par la soumission du Plan de gestion du Cycle de vie (PLCMP) ainsi que la transmission du PLCM aux inspecteurs.

La figure 9 ci-dessous représente l'intérêt des outils ICH et l'application des outils ICH Q12 dans la gestion du cycle de vie du produit.

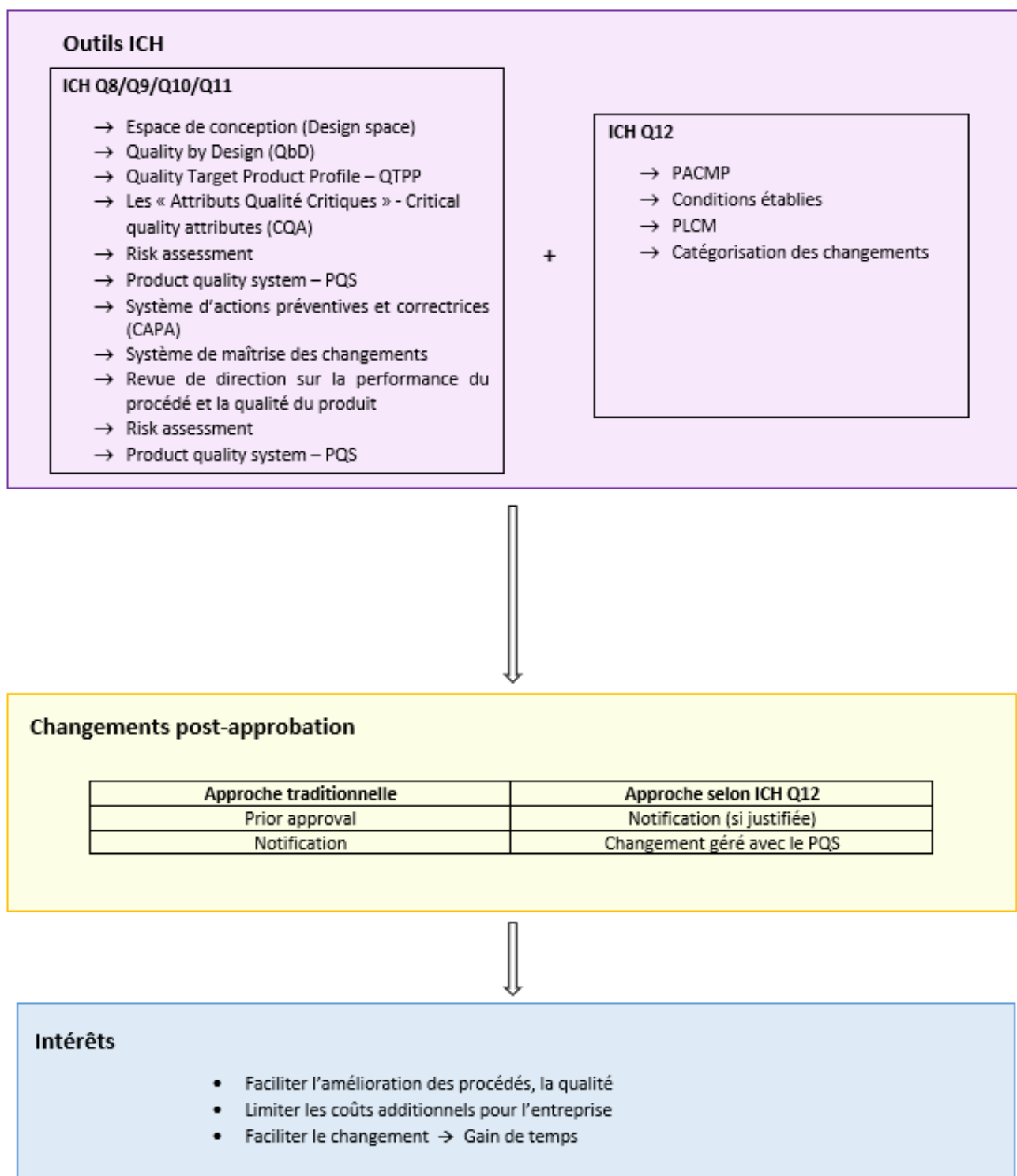


Figure 7: Représentation de la gestion du cycle de vie des produits avec l'approche ICH Q12

3.1.4. Protocole de gestion des changements post-approbation (PACMP/CP)

Cette procédure de protocole de changement post-enregistrement a été introduite pour la première fois en Europe à travers la publication du « Commission's Guideline on the details of the various categories of « variations » for medicinal products for human use and veterinary medicinal products » (2010/ C 17/01) en support de la réglementation sur les « variations » (Commission Régulation EC No 1234/2008).

Le document « Questions and Answers on post approval change management protocols » publié par l'EMA le 30 mars 2012 (EMA/CHMP/CVMP/QWP/5866330/2010) en a repris les principes généraux.

La FDA l'autorise depuis 2003, tel que décrit dans la « guideline Comparability Protocols CMC information » publiée en février 2003. Puis le 19 avril 2016, la FDA a publié une guidance « how to implement a CMC post approval change by using a comparability protocol ». Cette guidance remplace celle de 2003. La FDA a récemment publié « Comparability Protocols for Postapproval Changes to the Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an NDA, ANDA, or BLA » en octobre 2022 dans le but de promouvoir l'utilisation du protocole de comparabilité auprès des demandeurs initiaux d'AMM (NDA), les détenteurs de demandes approuvées de nouveaux médicaments et abrégées de nouveaux médicaments (ANDA) et de licences de produits biologiques (BLA).⁷³

La notion de PACMP/CP est renforcée au travers de l'ICH Q12 adoptée par le CHMP en janvier 2020 et par la FDA en mai 2021. L'objectif étant de permettre une utilisation plus fréquente de cet outil par les industriels.

Le protocole de gestion des changements a deux terminologies⁷⁴

- PACMP (« Post Approval Change Management Protocol ») : Union-Européenne et ICHQ12
- CP (« Comparability Protocol ») : Etats-Unis

3.1.4.1. Définitions et domaines d'application

3.1.4.1.1. Selon l'EMA

Un « Post Approval Change Management Protocol » (PACMP) décrit les changements spécifiques qu'une entreprise souhaite mettre en place pendant le cycle de vie du produit, et précise comment ces changements doivent être préparés et vérifiés. Il s'agit d'une approche par étapes de l'évaluation des changements qui permet une évaluation proactive de la stratégie à adopter pour le changement et une évaluation distincte ultérieure des données produites sur la base de la stratégie approuvée.

Cette approche par étapes devrait permettre une mise en place plus rapide et plus prévisible des changements post-AMM, puisque le titulaire de l'AMM aura obtenu l'accord des Autorités réglementaires quant à la stratégie et les tests proposés pour vérifier l'effet du changement sur la qualité du produit. La catégorie de « variation » choisie pour signaler les changements conformément au PACMP est au moins une catégorie au deçà de ce qui devrait être normalement choisi⁵².

Les domaines d'application

- Spécifique à un produit : ne doit donc pas nommer plusieurs produits
- Un ou plusieurs changements dans un seul protocole
- Le contenu d'un protocole est applicable en plusieurs occasions

3.1.4.1.2. Selon la FDA

Un protocole de comparabilité (CP) est un plan bien défini, détaillé, écrit pour évaluer l'effet de changements CMC spécifiques affectant l'identité, la concentration, la qualité, la pureté et le titre d'un produit médicamenteux spécifique. En effet, ces facteurs sont liés à la sécurité et à l'efficacité du produit. Un protocole de comparabilité décrit les changements couverts par le protocole et spécifie les tests et les études qui seront réalisés y compris les procédures analytiques qui seront utilisées et les critères d'acceptation qui pourront être atteints pour démontrer que les changements CMC spécifiés n'affectent pas le produit de manière indésirable. La soumission d'un protocole de comparabilité est facultative⁷⁵.

Les domaines d'application qui peuvent être concernés

- Médicaments vétérinaires
- Peut également être soumis pour couvrir un ou plusieurs changements identiques qui affectent plusieurs soumissions

3.1.4.1.3. Selon l'ICH Q12

Le PACMP est un outil réglementaire qui fournit de la prédictibilité concernant les informations nécessaires au soutien d'un changement CMC et le type de soumission réglementaire sur la base d'un accord préalable entre le détenteur de l'AMM et l'Autorité réglementaire⁷⁶.

Ce mécanisme permet la planification et la mise en place de changements futurs aux conditions établies de manière efficace et prévisible.

Le PACMP identifie aussi des conditions et des critères d'acceptation spécifiques à remplir.

Les domaines d'application

- Un ou plusieurs changements pour un seul produit
- Un ou plusieurs changements à appliquer à plusieurs produits

Dans ce cadre, le guide ICH Q12 a pour objectif d'harmoniser et de consolider les pratiques actuellement mises en œuvre par l'EMA ((2010/C 17/01 et 2013/C 223/01) et la FDA (« Comparability Protocols »)). Les deux démarches sont similaires. Le protocole est soumis aux autorités réglementaires pour évaluation et approbation avant exécution. Après réalisation, les résultats obtenus sont transmis par une « variation » de rang inférieur (IB vs. II et CBE-30 vs. PAS).

3.1.4.2. Mise en œuvre du PACMP

Comme expliqué précédemment, les industriels ont la possibilité d'utiliser une approche plus standard de « variations », une approche proactive de gestion des changements CMC. L'objectif de cette approche est d'accélérer l'implémentation du changement à travers une pré-autorisation des autorités sur les requis nécessaires à la demande de « variation » et les études à réaliser.

La mise en œuvre de cette démarche du PACMP/CP nécessite une anticipation des changements de la part de l'industriel.

Le protocole de changement post-enregistrement est un outil réglementaire qui assure la prévisibilité et la transparence en termes d'exigences et d'études nécessaires pour mettre en œuvre un changement, car le protocole approuvé constitue un accord entre le titulaire de l'AMM et l'autorité réglementaire.

Un PACMP peut concerner

- Un ou plusieurs changements pour un seul produit
- Un ou plusieurs changements à implémenter sur plusieurs produits : la même stratégie d'analyse de risque doit être applicable à l'ensemble des produits impactés
- Un ou plusieurs changements à implémenter sur plusieurs produits et dans différents sites : la même stratégie d'analyse de risque doit être applicable à l'ensemble des produits impactés

Le PACMP est un document fournissant les informations et les études requises pour permettre l'approbation du projet de changement par les autorités qui sera mis en œuvre durant la phase de commercialisation⁷⁷.

Le protocole décrit le/les changements CMC, la façon dont le changement a été étudié avec ses impacts, sa proposition de catégorisation ; il identifie les conditions spécifiques et les critères à remplir, il peut concerner plusieurs types de changements et s'adresser à différents produits entrant dans la préparation de la substance active ou du médicament, il peut décrire

des changements s'adressant à plusieurs produits et éventuellement à plusieurs sites. Il peut être soumis simultanément avec l'AMM originale ou selon un document unique séparé⁵².

Il établit le rationnel du changement et une comparaison des différences avant et après le changement. Basé sur une approche d'évaluation des risques, il liste les études et les tests sélectionnés pour évaluer les impacts potentiels sur la caractérisation, les éléments requis pour la libération, les critères de stabilité et les contrôles en cours du procédé.

Il décrit les procédures analytiques et les critères d'acceptation et discute l'adaptation de la stratégie de contrôle. De plus, il fournit toutes les données supportives du changement obtenu expérimentalement ou inspirées d'autres expériences avec des produits identiques ou similaires.

Ce protocole établit les principes de vérification par le système qualité pharmaceutique et apporte toute la connaissance technique et scientifique nécessaire à la compréhension des aspects impactés par le changement.

Pour résumer, le PACMP comprend les éléments suivants⁵² :

- Une description détaillée, y compris une justification, du ou des changements proposés
- Les différences avant et après le changement proposé doivent être clairement mises en évidence
- Les tests et études spécifiques à effectuer, tels que : caractérisation, libération, la stabilité, le cas échéant, les contrôles en cours de fabrication. Le PACMP doit inclure une description des procédures analytiques et des critères d'acceptation proposés pour chaque test ou étude
- Un plan de gestion des risques de qualité pour évaluer l'impact sur la qualité du produit après la mise en œuvre du ou des changements, et si plusieurs changements doivent être mis en œuvre, la prise en compte du risque potentiel lié à l'effet cumulatif de plusieurs changements et/ou comment ils sont liés
- Données complémentaires issues d'expériences antérieures avec le même produit ou des produits similaires concernant : le développement, la fabrication, la caractérisation, la libération et la stabilité pour permettre l'atténuation des risques
- Discussion sur l'adéquation de la stratégie de contrôle approuvée pour superviser les changements prévus

La Figure 7 ci-dessous compare l'approche standard et l'approche avec le PACMP.

L'approche avec le PACMP est un processus constitué de deux étapes⁷⁸ :

- 1) Soumission d'un document PACMP décrivant les études programmées pour justifier le changement auprès des autorités en vue d'obtenir une approbation au préalable dans études à initier

- 2) Effectuer les études pour démontrer le maintien de la qualité du produit et fournir les résultats des études via un type de « variation » de criticité inférieure lorsque les résultats des études sont disponibles. C'est-à-dire d'un type II à IB ou IA dans l'Union Européenne et d'un type PAS à CBE-30 ou CBE-0 aux Etats-Unis par exemple

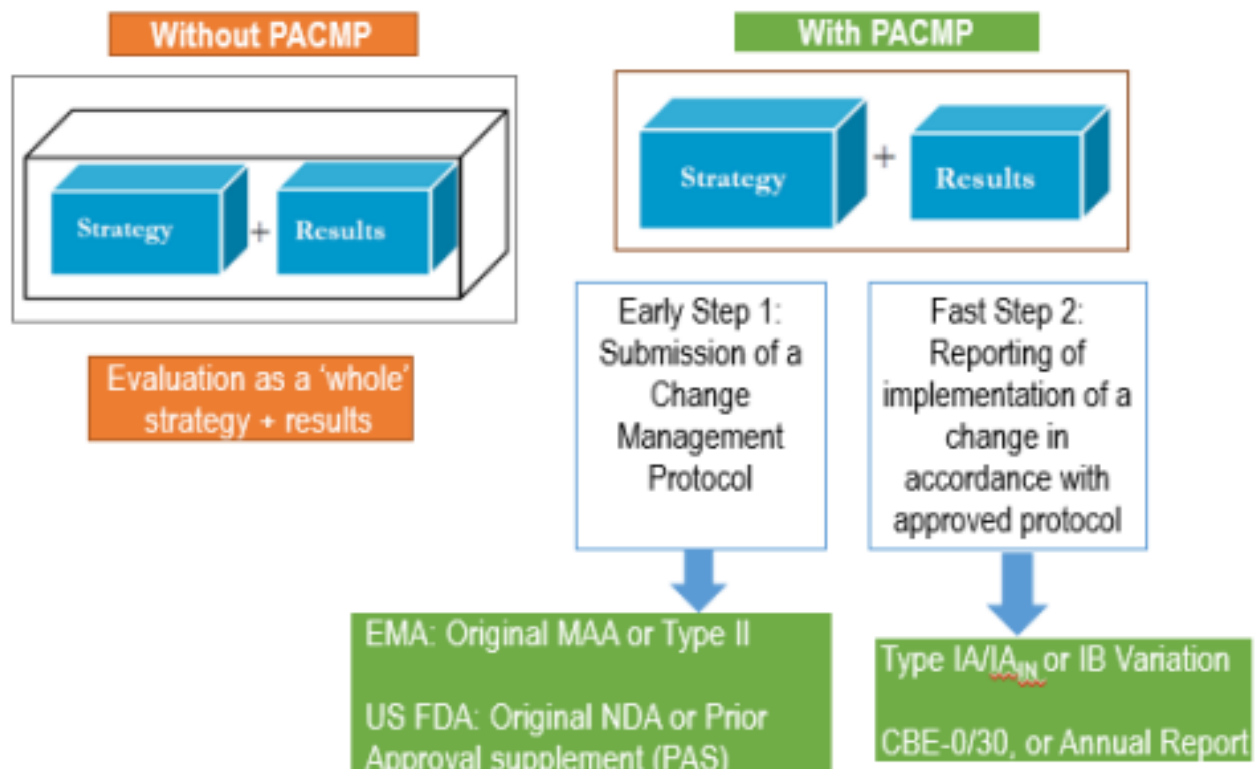


Figure 8: Comparaison approche standard (« variation ») et approche avec le PACMP

Il est nécessaire de soumettre un protocole écrit décrivant les changements proposés, leur(s) justification(s), les activités de gestion des risques, les études proposées et critères d'acceptation proposés pour évaluer l'impact des changement(s), les autres conditions à remplir (par exemple confirmer qu'il n'y a pas de modification de la spécification approuvée), la catégorie de rapport proposée pour le(s) changement(s), et toute autre information complémentaire. Les tests et études décrits dans le protocole sont réalisés après approbation du protocole.

Si les résultats/données générés répondent aux critères d'acceptation décrits et que toutes les autres conditions sont remplies, le titulaire de l'AMM soumet ces informations à l'Autorité réglementaire pour examen. Le cas échéant et selon la catégorie de déclaration, l'approbation de l'Autorité réglementaire peut ou non être requise avant la mise en œuvre du changement.

L'utilisation d'un PACMP ou CP s'applique aux « variations » majeures, ce qui est souvent le cas des changements concernant les produits biologiques.

Les éléments à prendre en considération pour aider à la prise de décision l'intérêt de soumettre un PACMP ou CP sont les suivants (liste non exhaustive) :

- Type de « variation » /Type de changement : intérêt principalement pour les « variations » majeures aux délais d'évaluation longs
- Besoin d'une implémentation rapide ? (Intérêt principalement pour la « supply chain » et la mise sur le marché des lots)
- Besoin de sécuriser la stratégie industrielle ? (Prévisibilité)
- Le délai est-il adéquat ? (Impératif d'anticiper les changements)
- Le changement se répètera-t-il dans le temps ?
- Maîtrise du changement et confiance dans les résultats attendus ? (Pour ne pas avoir à retirer le protocole soumis après résultats non conformes)
- La mobilisation d'une équipe de manière anticipée par rapport au changement est-elle possible ?
- Anticipation du changement et volonté de mobiliser des équipes pour préparer le démarrage des études ?
- Changement bien défini et disponibilité des données ?
- Contexte, nombre de pays impactés par le changement ?
- Coût du produit, volume

Le PACMP et le CP sont des outils désormais à disposition des industriels pour leur permettre de prévoir les exigences et les études nécessaires à la mise en œuvre d'un changement. Le recours à ces protocoles ne peut se faire que si une politique d'anticipation des changements est mise en place au sein de l'entreprise. Une évaluation des bénéfices/risques doit être réalisée en amont de la mise en œuvre de la démarche en collaboration avec les équipes « supply chain », de développement, le réglementaire ainsi que des équipes de gestion de projets⁵².

Les protocoles permettent une mise en œuvre prévisible du changement en termes d'exigence et d'études nécessaires, une meilleure gestion du cycle de vie des produits ainsi qu'une collaboration avec les Autorités de Santé en toute transparence en ce qui concerne l'évaluation des risques liés au changement.

L'étude du PACMP permet d'établir les avantages, inconvénients, risques et opportunités de son application tels que détaillés dans la Figure 8 ci-dessous⁷⁹.



Figure 9: Avantages, inconvénients, risques et opportunités du PACMP

3.2. Application de l'ICH Q12

3.2.1. Catégorisation des changements actuels appliqués à l'ICH Q12

Aujourd'hui, les règles de gestion des changements post approbation ne sont pas harmonisées. En effet, les procédures de soumission sont différentes et spécifiques à la région concernée. Les documents justificatifs, les requis supports à la demande de changement sont spécifiques aux autorités des régions impactées par le changement. Cela entraîne des coûts importants ainsi que des délais de soumission différents pour un même changement selon la région dans laquelle le changement est demandé. Par conséquent, ces spécificités sont la cause d'un frein à l'amélioration continue des procédés.

L'enjeu est de réduire le nombre de soumissions réglementaires, optimiser les délais d'implémentation et réduire la charge de travail et les coûts associés. L'ICH Q12 traite de ces aspects à travers l'harmonisation vers un système de catégorisation basée sur le risque qui apporte une flexibilité dans l'approche réglementaire. L'objectif étant d'aligner les exigences réglementaires, les durées d'implémentation grâce à une approche plus prévisible du changement.

Le tableau XI ci-dessous présente les catégories de changements actuels selon les régions appliqués à l'ICH Q12⁸⁰.

Catégories de changements selon ICH Q12	Union Européenne	Etats-Unis	Canada	Japon
Prior approval (PA)	Type II	PAS	Level I - Supplements	Partial change
Notification moderate	Type IB	CBE-30	Level II - Notifiable changes	Not applicable
Notification low	Type IAIN	CBE-0	Level III - Annual notifications	Minor change notification
Notification low	Type IA	Annual report	Level III - Annual notifications Level IV - Record of changes	Not applicable
Not reported	Non reportable : supportive information gérées via le SQP			

Tableau XI: Catégorisation des changements actuels en fonction des régions appliqués à l'ICH Q12

3.2.2. Exemple : Catégorisation des changements liés au PACMP

La soumission d'un PACMP peut faire l'objet d'une d'approbation préalable ou d'une notification selon l'ICH Q12 (Tableau XII ci-dessous).

	EMA	FDA	ICH Q12
<u>Soumission d'un PACMP</u>	Lors d'un enregistrement (soumission initiale) par « variation » : Type II B.I.e.2 (principe actif) B.II.g.2 (produit fini)	Lors d'un enregistrement (soumission initiale) ou par PAS	Lors d'un enregistrement (soumission initiale), d'une extension de gamme ou par « variation »
<u>Modification d'un PACMP</u>	Type IB ou II - B.I.e.4.a ou b (principe actif) - B.II.g.4.a ou b (produit fini)	PAS CBE-30 CBE-0	Approbation préalable Notification
<u>Implémentation du changement</u>	Type IB ou IAIN - B.I.e.5.a ou b ou c (principe actif) - B.II.g.5.a ou b ou c (produit fini)	PAS CBE-0 CBE-30 Rapport annuel	Approbation préalable Notification

Tableau XII: Catégorisation des changements liés au PACMP

Chapitre 3 : Mise en pratique de l'ICH Q12 – PACMP appliqué à des exemples

1. Exemple : Linezolide 600 mg, produit générique du Zyvoxid® 600 mg (Pharmacia GMBH)

1.1. Présentation du médicament

Le Linezolide est un antibiotique de synthèse appartenant à la classe des oxazolidinones. C'est un antibiotique bactériostatique, inhibant la synthèse protéique de la bactérie. C'est un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), enzyme responsable du catabolisme des monoamines impliquée dans le processus de neurotransmission. Son spectre se limite aux bactéries Gram positives⁸¹ :

- Bactéries gram positif aérobies : *Staphylococcus aureus* (sensibles ou non à la méthycilline), *Staphylococcus non-aureus*, streptocoques (dont pneumocoques), entérocoques
- Bactéries gram positif anaérobies : *Clostridium perfringens*

Il est avant tout un antibiotique anti staphylococcique en particulier en remplacement de la vancomycine mais il peut être utilisé contre des streptocoques. Il présente également un intérêt contre les entérocoques résistants à la vancomycine (VRE). Il est indiqué dans les pneumopathies nosocomiales ou communautaires ainsi que les infections compliquées des tissus mous. Le traitement, après avoir été débuté par voie IV, peut-être relayé par voie orale, lorsque cette dernière est cliniquement indiquée. Dans ce cas, aucun ajustement de dose n'est nécessaire, la biodisponibilité orale du Linezolide étant voisine de 100. Les résistances sont pour l'instant encore rares mais cela tient au fait de la restriction de son utilisation⁸².

Ses indications sont :

- Les pneumonies communautaires et nosocomiales à bactéries G+ sensibles (documentation bactériologique obligatoire)
- Les infections compliquées des tissus mous à bactéries G+ sensibles (documentation bactériologique obligatoire)
- Aux USA, les infections à entérocoques résistants à la vancomycine (VRE) sont également dans l'indication

Le traitement doit être entrepris en milieu hospitalier après avis d'un infectiologue ou bactériologiste.

Ce médicament peut entraîner certains effets indésirables comme des céphalées, nausées, diarrhées, candidoses, neutropénies etc.

Le tableau XIII ci-dessous représente les caractéristiques pharmacocinétiques (PK) du Linezolide⁸³.

Biodisponibilité orale	Environ 100%
Diffusion	Vd = 40 – 50 litres % fixation aux protéines plasmatiques : 31%
Cinétique	Non linéaire, clairance baissant avec augmentation des doses
Demi-vie (T ½)	4.5 – 5.5 heures
Métabolisme	Deux métabolites inactifs générés probablement par un mécanisme non enzymatique. La clairance non rénale représente 65% de la clairance totale.
Elimination fécale	Minime (3 – 6%)
Elimination urinaire	Principale, essentiellement sous forme de métabolites

Tableau XIII: Caractéristiques pharmacocinétiques du Linezolide

1.2. Changement et commentaire des Autorités de Santé (ANSM)

La demande d'enregistrement national a fait l'objet d'une évaluation par l'ANSM dans laquelle il est notifié une insuffisance d'étude des propriétés de stabilité et de dissolution de cette forme polymorphe et de ses conséquences dans la forme pharmaceutique en termes de stabilité.

Selon la Délibération d'une commission de l'ANSM du 04/12/2014 concernant le Linezolide 600 mg, produit générique du Zyvoxid® 600 mg (Pharmacia GMBH), le laboratoire PHARMAKI GENERICS a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité LINEZOLIDE PHARMAKI GENERICS 600 mg, comprimé pelliculé. Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence ZYVOXID® 600 mg, comprimé pelliculé des laboratoires PFIZER HOLDING France⁸⁴.

Sur le plan biopharmaceutique, une étude de bioéquivalence en dose unique à jeun sur le dosage 600 mg a permis de comparer le produit test Linezolide 600 mg au médicament de référence Zyvoxid® 600 mg, Pharmacia GmbH dont la formule est identique à la référence française.

Sur le plan Pharmaceutique, l'ANSM a relevé que le dossier faisait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active Linezolide fabriquée par un producteur en Inde (site de fabrication et de micronisation de la substance active). De plus, la substance active présente un polymorphisme (formes I, II et III), la spécialité de référence correspond à la forme II, forme la plus stable.

Le laboratoire Pharmaki Generics indique que la forme II est protégée par un brevet et ne peut donc pas être utilisée. Le laboratoire a choisi la forme III précisant que celle-ci est plus stable que la forme I. Le développement pharmaceutique explique que des artifices (ajout de trois désintégrants) ont été utilisés afin de stabiliser la formulation. La stabilité du polymorphe est un point critique du dossier, le polymorphisme pouvant avoir un impact sur la stabilité du produit fini, mais également sur la solubilité de la substance active et donc sur la bioéquivalence.

Le tableau XIV ci-dessous décrit les questions posées par l'ANSM suite à la demande de générique de la spécialité de référence ZYVOXID® 600 mg du laboratoire PHARMAKI GENERICS.

Question posée 1	Les caractéristiques de la forme polymorphique III choisie par rapport à la forme polymorphique II de la référence sont-elles bien étudiées (notamment en termes de dissolution et de stabilité) ?
Question posée 2	Les éventuelles différences entre les 2 formes polymorphiques peuvent-elles avoir des conséquences sur la biodisponibilité ?
Question posée 3	La preuve de la stabilité de la substance active (Linezolide) est-elle apportée ?
Question posée 4	La qualité de la substance active (notamment en termes d'impuretés) est-elle apportée ?
Question posée 5	Le développement pharmaceutique est-il satisfaisant (notamment pour maîtriser tout éventuel problème lié au polymorphisme) ?
Question posée 6	La validation du procédé de fabrication est-elle démontrée ?
Question posée 7	La stabilité du produit fini (notamment les formes polymorphiques) est-elle démontrée ?
Question posée 8	Le lot test utilisé dans l'étude de bioéquivalence est-il représentatif (notamment en termes de la composition en forme polymorphique) ?
Question posée 9	Conformément au point 4.1.2 de la Note explicative sur les essais de bioéquivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1, la taille du lot test de bioéquivalence doit être au moins égale à 10% de la taille industrielle ou 100 000 unités. La taille du lot test, inférieure à 100 000 comprimés est-elle acceptable ?

Tableau XIV: Questions posées par l'ANSM suite à la Délibération d'une commission de l'ANSM du 04/12/2014

Ce sujet concerne la préparation d'un générique, mais aussi un changement d'état physique de la substance active (polymorphe). Il est donc nécessaire de considérer également l'impact sur la formule, puisqu'il y a eu l'adjonction de deux agents désintégrant, ce qui peut révéler une différence de comportement dans les tests *in vitro*, pour anticiper une différence *in vivo* et supporter la bioéquivalence.

Ce principe actif présente un polymorphisme correspondant à un mécanisme d'énantiotropie consistant à une interconversion d'une forme II en une forme III par un mécanisme endothermique selon une transition énergétique permettant de discriminer entre deux formes cristallines différentes morphologiquement (respectivement aiguilles vs prisme orthorombique) sachant que chacune de ces formes a une structure (maille cristalline) et un habitus cristallins (volume moléculaire) différents qui ont pu être caractérisé par ECD et VCD (dichroïsme circulaire électronique et vibrationnel), ce qui leur confère des caractéristiques et propriétés physico chimiques différentes (pf, solubilité, densité). D'après la littérature, la forme III obtenue après transition depuis la forme II semblerait irréversible, sauf à passer par une forme métastable amorphe selon une étude DSC. Les modes de cristallisation sont différents : acétate d'éthyle/dichlorométhane pour la forme II, toluène par transition thermique chaud/froid pour la forme III. La forme II serait plus stable que la forme III.

En effet, des différences de propriétés d'une forme à l'autre peuvent engendrer des comportements différents en présence d'excipients notamment en matière de stabilité vis-à-vis des effets de la température et de l'humidité et ceci est d'autant plus critique qu'il semblerait que les spécifications des matériaux de conditionnement ne seraient pas précisées.

1.3. Proposition d'un protocole de gestion des changements post-approbation (PACMP)

Les médicaments qui bénéficient déjà d'une AMM n'ont pas de caractéristique définie au sens de l'ICH Q12. Les simplifications d'approbation de « variation » selon qu'elles concernent ou non ces caractéristiques ne sont donc pas accessibles. Cependant, dans le règlement actuel d'approbation des « variations » d'AMM rien ne semble interdire :

- Qu'une « variation » d'AMM soit accompagnée à son début, de l'élaboration, par le demandeur, d'un protocole de gestion de la modification (PACMP)
- Que ce protocole soit revu avec l'ANSM et approuvé par elle (en dehors de toute obligation réglementaire)
- Que l'ANSM donne son accord sur la « variation » demandée au vu des données fournies par l'industriel telles que prévues par le protocole et, concomitamment, du dossier complet exigé par la réglementation en vigueur (dont le protocole et les données formeront l'essentiel)

Le document de littérature « WHOPAR part 6 February 2017 »⁸⁵ portant sur la base de principes scientifiques, l'équipe de préqualification des médicaments de l'OMS (PQTm) a identifié le Linezolide comme un API de classe I de la BCS, éligible pour les demandes de dérogation biologique basées sur la BCS. De plus, les comprimés de 600 mg de Linezolide se sont révélés bioéquivalents avec Zyvoxid®, (Pharmacia GmbH/Pfizer Pharma GmbH), Allemagne.

La section 3.2.S.3.1 concerne la caractérisation physico-chimique, une analyse de la forme III s'imposerait afin de confirmer un certain nombre de caractéristiques par rapport à la référence tels que : point de fusion, DSC, IR, RMN 13C, XRPD.

Ceci devrait être corrélé avec la section 3.2.S.4.1 des spécifications où une monographie devrait fixer les critères d'apparence (forme cristalline), d'identification (deux méthodes pour confirmer la forme polymorphe), la granulométrie (Dv50 et Dv90, au moins), la teneur en solvant (toluène), la teneur éventuelle en eau (solvatation), la pureté (impuretés), le dosage. Pour répondre aux demandes de l'ANSM, le PACMP devrait fournir les éléments visant à : définir la composition la nature exacte et les références de spécifications des excipients de la forme pharmaceutique (3.2.P.1 et 3.2.P.4), les spécifications du médicament (3.2.P.5.1 identification de la forme III, dosage des éventuels produits de dégradation, tests de dissolution) et 3.2.P.8.1 résumé des études de stabilité en conditions réglementaires applicables en zone tempérée.

Le tableau XV ci-dessous représente les sections à fournir dans le cadre de la demande de changement de forme polymorphe de la spécialité de référence ZYVOXID 600mg (Pharmacia GMBH).

3.2.S (SUBSTANCE ACTIVE)	
3.2.S.3.1	Caractérisation physico-chimique de la substance active : propriétés du polymorphe de forme III (point de fusion, XRPD, IR DSC, RMN 13C)
3.2.S.4.1	Spécifications <ul style="list-style-type: none"> - Critères d'apparence (forme cristalline) - Caractéristiques de la forme polymorphique (diffraction RX, procédé thermodynamique) - Dosage - Pureté (impuretés) - Granulométrie (Dv50 et Dv90) - Teneur en solvant (toluène) - Teneur éventuelle en eau (solvatation)
3.2.P (PRODUIT FINI)	
3.2.P.1	Composition exacte du médicament
3.2.P.4.1	Spécification portant sur les excipients
3.2.P.5.1	Spécifications du médicament : Description des procédures analytiques répertoriées au sein d'une monographie de référence <ul style="list-style-type: none"> - Identification de la forme III - Dosage des éventuels produits de dégradation - Tests de dissolution
3.2.P.8.1	Résumé des études de stabilité en conditions réglementaires applicables en zone tempérée (la substance active étant fabriqué par un producteur en Inde)

Tableau XV: Proposition des sections à fournir dans le cadre de la demande de changement de forme polymorphe de la spécialité de référence ZYVOXID 600mg (Pharmacia GMBH).

Les changements de forme polymorphe sont des changements majeurs qui peuvent être jugés comme critiques notamment sur le plan de la sécurité et de l'efficacité du médicament. De mon point de vue, une nouvelle étude de bioéquivalence serait exigée, même si la solubilité et la perméabilité ne semblent pas être des facteurs critiques (BCS classe 1). L'évaluation pourrait être complétée par une étude prolongée de stabilité (minimum 5 ans) pour confirmer la durée de validité dans le conditionnement proposé et le maintien de la forme III.

Le tableau XVI ci-dessous représente la proposition d'un PACMP après avoir évalué les impacts selon le principe considérant les changements par rapport aux conditions établies dans l'AMM du princeps.

<u>Contenu</u>	<u>Etape 1 (Enregistrement du PACMP)</u>	<u>Etape 2 (Implémentation du changement)</u>
Stratégie globale (portée et limites du changement proposé)	Champ d'application et limites définis	Démontrer que les exigences de l'étendue sont satisfaites
Stratégie de gestion du risque (RQM)	Description des activités RQM et résumé de l'évaluation des risques	Confirmation que l'évaluation des risques effectuée précédemment n'a pas ou, si de nouvelles informations sont disponibles qui ont un impact sur l'évaluation des risques, une actualisée est fournie
Critères d'acceptation	Tests et études à réaliser : description de tout autre critère à respecter, y compris les plans pour rapporter résultats des tests de stabilité en cours	Données démontrant que les critères d'acceptation sont remplis. Confirmation que les autres critères sont remplis. Mise à jour du CTD pour les sections 3.2.S.3.1 ; 3.2.S.4.1 ; 3.2.P.1 ; 3.2.P.4.1.

Tableau XVI: Proposition d'un PACMP cadre de la demande de générique de la spécialité de référence ZYVOXID 600mg (Pharmacia GMBH).

2. Exemple : Lévothyrox®

2.1. Présentation du médicament

La lévothyroxine est un supplément en hormone thyroïdienne utilisé pour traiter les personnes dont la glande thyroïde ne produit pas suffisamment d'hormones. La lévothyroxine est une hormone thyroïdienne de synthèse⁸⁶.

Les hormones thyroïdiennes agissent sur de nombreuses fonctions de l'organisme. La lévothyroxine réduit les symptômes d'hypothyroïdie tels que la prise de poids, la sensibilité au froid, le manque d'énergie et la sécheresse cutanée⁸⁷.

Un déséquilibre de ces hormones peut entraîner des symptômes plus ou moins importants.

La prise d'hormones thyroïdiennes de synthèse, telles que la lévothyroxine, permet de pallier le défaut de production d'hormones par la thyroïde

Ce médicament est utilisé pour réduire le volume de la glande thyroïde lorsqu'il est augmenté (affection connue sous le nom de goitre).

Les médicaments à base de lévothyroxine sodique sont indiqués pour traiter les hypothyroïdies (insuffisance de sécrétion de la glande thyroïde ou absence de celle-ci) ou les situations où il est nécessaire de freiner la sécrétion d'une hormone stimulant la thyroïde, appelée TSH (« Thyroid stimulating hormone »).

La posologie est initiée par palier et débutée, par exemple,   25 ou 50 µg par jour ; la dose quotidienne sera ensuite augmentée progressivement par paliers de 12 à 50 µg toutes les 2   4 semaines.

Les doses administrées varient suivant le degré d'hypothyroïdie, l'âge du patient et la tolérance individuelle. Ce traitement est généralement pris à vie. La lévothyroxine est la plus utilisée car sa longue demi-vie lui permet une seule prise quotidienne, le matin à jeun au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner pour une meilleure biodisponibilité puisque son absorption digestive est d'environ 80% et modifiée par l'alimentation.

Le Levothyrox à peut engendrer des effets indésirables comme l'aggravation possible de troubles cardiaques, une réaction allergique. Certains signes doivent faire penser à un surdosage : tachycardie, tremblements, insomnie, excitabilité, fièvre, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhée.

La posologie est à adapter en fonction des résultats du dosage de la TSH qui est le marqueur le plus sensible d'une dysfonction thyroïdienne. Une faible « variation des doses de lévothyroxine peut faire varier significativement la TSH, ce qui la classe dans les molécules dites «   marge thérapeutique étroite » et pour laquelle la variabilité inter-individuelle est grande.

2.2. Changement et impact

En février 2012, à la suite d'une enquête officielle de pharmacovigilance, et pour limiter les différences de teneur en substance active selon les lots de la spécialité, l'ANSM a demandé à la société Merck Santé, titulaire des autorisations de mise sur le marché des spécialités Levothyrox , d'en restreindre les spécifications de teneur en lévothyroxine sodique dans les limites de plus ou moins 5% de la dose déclarée sur toute la durée de vie du produit.

Le laboratoire Merck,   la demande de l'ANSM, a modifié la formule du Levothyrox . Il s'agit du changement de formule opéré sur la spécialité où le changement a concerné le remplacement du lactose par le couple mannitol-acide citrique. Cette demande de changement avait pour objectif de permettre une meilleure stabilité du principe actif et donc prise en charge optimisée de la pathologie.

A l'encontre de l'ancienne formule qui selon le laboratoire, était responsable d'une dégradation progressive de la teneur en substance active occasionnée par le lactose⁸⁸.

Ce produit ayant une marge thérapeutique très étroite est donc susceptible de subir des « variations » d'absorption en présence d'un promoteur comme le mannitol, alors que le lactose n'était qu'un excipient de remplissage, mais à effets notoires (risques allergiques) dont la réaction de dégradation de la thyroxine.

En mars 2017, la nouvelle formule (NF) du Levothyrox® a été mise à disposition en France. Une enquête de pharmacovigilance a été ouverte au même moment pour surveiller le profil de sécurité lié au changement de formule.

Selon la publication de l'ANSM du 02/03/2017 l'ANSM affirme « Ces modifications ne changent ni l'efficacité ni le profil de tolérance du médicament »⁸⁷.

Une mauvaise gestion de la communication a conduit au développement et au signalement massif d'effets secondaires⁸⁹.

La figure 10 représente l'évolution du nombre de boîtes, tous dosages confondus, vendues du 01.01.2017 au 15.09.2017, de LEVOTHYROX® ancienne formule (AF) et LEVOTHYROX® NF ainsi que l'évolution du nombre de signalements saisis dans la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance)⁹⁰.

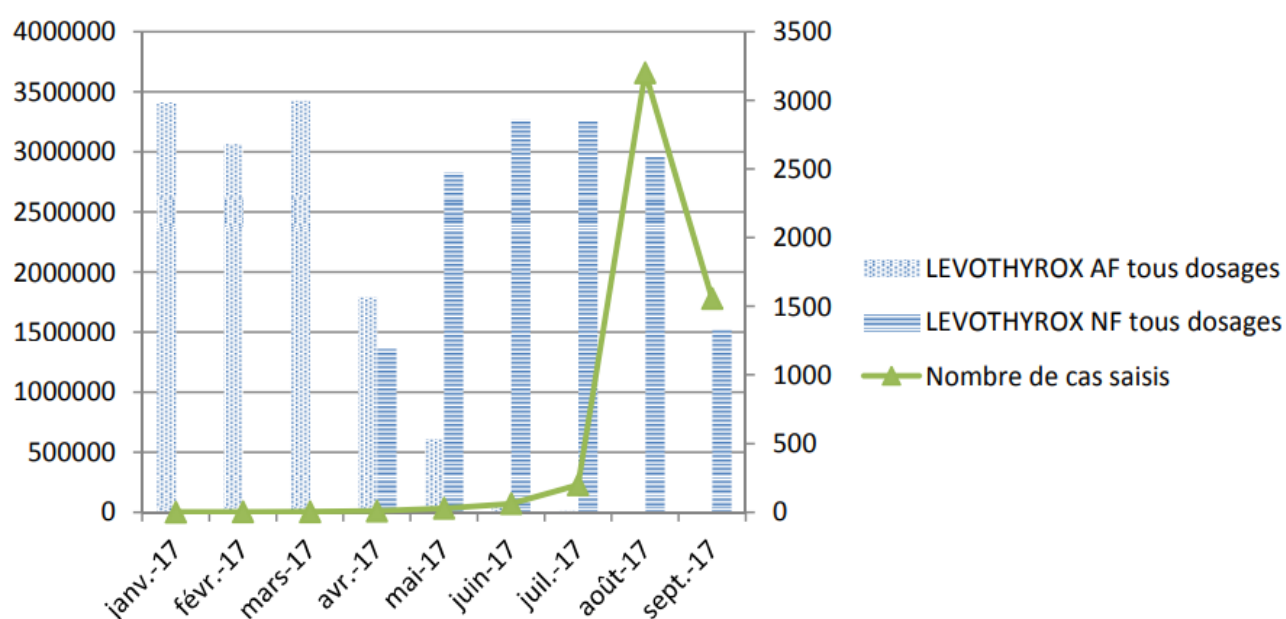


Figure 10: Evolution du nombre de boîtes, tous dosages confondus, vendues du 01.01.2017 au 15.09.2017, de LEVOTHYROX® (AF) et LEVOTHYROX NF

Les signalements réalisés en masse par les patients sur le portail du ministère de la Santé à partir d'août 2017 ont élargi l'objectif initial de cette étude et ont conduit à analyser l'ensemble des effets indésirables rapportés.

Au total, 3890 cas ont été rapportés sous Levothyrox® NF par le laboratoire et 5062 cas par l'ANSM (dont 1150 évocateurs d'une dysthyroïdie) soit seulement 0,59 % des patients exposés⁹¹

L'analyse globale des données de pharmacovigilance ne met pas en évidence d'effets indésirables nouveaux entre Levothyrox® AF et NF, en termes de nature et de gravité des cas mais leur fréquence de notification a fortement augmenté. Plus particulièrement, l'analyse détaillée des cas de l'ANSM de déséquilibres thyroïdiens avec une TSH documentée avant et après passage au Levothyrox® NF représente 396 observations sur 1150 ; elle a permis l'identification d'authentiques cas d'hypo- ou d'hyperthyroïdie confirmés par des valeurs de TSH en dehors des normes attendues. Ces effets étaient attendus et sont réputés affecter des patients sensibles à de très faibles « variations » de doses, sans que l'on puisse prédire ce risque individuel.

L'analyse des cas documentés permettait également de mettre en évidence une symptomatologie aspécifique, associant des signes d'hypo- et d'hyperthyroïdie, présente chez des patients chez lesquels la biologie est en faveur d'une hypo- ou d'une hyperthyroïdie, mais également chez des patients à TSH dans les normes attendues.

L'étude de bioéquivalence réalisée pour le Levothyrox® (NF) montre des différences d'absorption importantes du médicament suivant les sujets et ne permet pas de savoir si ces différences se retrouvent pour un sujet qui passe de l'ancien au nouveau médicament.

Les résultats mentionnés dans le résumé de la publication scientifique, qui compare la biodisponibilité de l'ancien et du nouveau Levothyrox® (NF) de la façon suivante : chez 95% des patients, la différence d'absorption entre les deux formules est comprise entre - 4,4 et + 3,2%.

Selon un Article écrit par le médecin généraliste Dominique Dupagne et publié le 14/09/2017⁹², ces résultats font référence à une moyenne de l'absorption du Levothyrox® (NF) chez 200 sujets dans le cadre de cette expérience (qui ne diffère que de 0,7% d'avec l'ancien médicament). Dans cet article, il est mis en évidence que lorsque l'on calcule une moyenne, les écarts disparaissent et cette moyenne ne reflète donc pas la diversité des données individuelles, c'est à dire leur dispersion autour de cette moyenne (en statistique, on parle de variance) ». La donnée manquante pour évaluer le nouveau LEVOTHYROX est donc la dispersion autour de la moyenne de 0,7%, qui donnerait une idée de la variabilité des réactions individuelles lors du changement de médicament. Cette faible différence chez certains sujets est probablement le signe que les deux formules ne seraient pas bioéquivalentes chez tout le monde, si on prend en compte le caractère à marge thérapeutique étroite du médicament.

Cette « crise » du Levothyrox® a eu pour conséquence un emballement médiatique en France. Ce phénomène a également été observé en 2007 en Nouvelle-Zélande⁹⁰. La cause de cette amplification médiatique fût le changement des excipients (suppression du lactose) et des couleurs de comprimés suite au changement du lieu de fabrication. Initialement le laboratoire GSK, commercialisait Eltroxin®, seule spécialité de lévothyroxine en Nouvelle-Zélande. Le lieu de fabrication a changé (Allemagne au lieu du Canada) ce qui a entraîné ces modifications. Comparable au changement de composition des excipients en France, l'Agence du

médicament néo-zélandaise a fait face à un afflux massif de signalement d'effets indésirables, la plupart (53 %) en lien avec une hypo- ou hyperthyroïdie.

La crise du Levothyrox résulte en partie du fait que les signaux d'alerte n'ont pas été bien pris en compte, en particulier les « signaux faibles ». Il aurait été souhaitable que l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) active un dispositif spécifique de pharmacovigilance dès l'introduction de la nouvelle formule du Levothyrox, compte tenu de l'importance du public concerné.

2.3. Proposition d'un protocole de gestion des changements post-approbation (PACMP)

Le tableau XVII ci-dessous représente la proposition d'un PACMP après avoir évalué les impacts selon le principe considérant les changements par rapport aux conditions établies dans l'AMM du princeps.

<u>Contenu</u>		<u>Etape 1 (Enregistrement du PACMP)</u>	<u>Etape 2 (Implémentation du changement)</u>
Stratégie globale (portée et limites du changement proposé)	Description du changement	Changement d'excipient (lactose → mannitol + acide citrique)	« Variation » majeure de type II : Changement composition PF
	Justification du changement	Augmenter la stabilité et la durée de conservation de la substance active (lévothyroxine)	
Stratégie de gestion du risque (RQM)	Bioéquivalence individuelle	Bioéquivalence individuelle / ancienne formule Bioéquivalence individuelle / nouvelle formule ⇒ Risque de variabilité intra-individuelle ⇒ Risque d'interaction sujet/formulation Risque lié à la commutabilité entre les deux formules	Profil biodisponibilité & Profil d'exposition → Nombreux résultats hors intervalle de confiance → Mannitol accélère motilité intestinale = Diminution de la biodisponibilité NF → Nombreux résultats hors fenêtre thérapeutique Variance intra-individuelle plus élevée pour la NF
	Évaluation risque allergique mannitol	Lactulose = excipient à effet notoire Risque allergique du Mannitol ?	
	Évaluation de la stabilité PF	Lévothyroxine moins dégradé dans le temps ?	
Stratégie de contrôle	Etude PK absorption	Aire sous la courbe (AUC), Cmax, intervalle de confiance	Exposition individuelle ≠ entre AF et NF =

		plus strict [90%-111%], population test Profil de biodisponibilité ? impact mannitol / Biodisponibilité ? ⇒ Profil d'exposition plasmatique compris dans la fenêtre thérapeutique ?	variabilité sujet/formulation ⇒ Non-respect de la fenêtre thérapeutique étroite NF ⇒ Profil allergique présent ⇒ PAS interchangeabilité entre AF et NF
--	--	---	--

**Tableau XVII: Proposition d'un PACMP cadre de la reformulation de la spécialité
Levothyrox® par le laboratoire Merck**

Dans le cas où les résultats se trouvent hors des spécifications attendues, il aurait pu être envisagé un refus du changement de la part de l'ANSM.

Une interchangeabilité autorisée par l'ANSM pouvait être envisagée avec la population éligible et une transparence avec le patient et professionnel de santé

- Interchangeabilité directe pour les nouveaux patients : surveillance habituelle d'une initiation de traitement
- Interchangeabilité progressive pour les patients sans problème : titration sanguine en lévothyroxine avec adaptation posologique
- Maintien de l'ancienne formule réservée aux patients à risque dans le but de ne pas avoir de patient en impasse thérapeutique

L'ICH Q12 aurait renforcé la communication entreprise pharmaceutique/ANSM pour trouver une solution de manière collaborative et aboutir au succès de la nouvelle formule sans impacter la qualité de vie et de soin du patient.

3. Exemple : Ajout d'un site de production alternatif

3.1. Description du contexte

Les activités de transfert doivent être effectuées de manière contrôlée et fiable afin de maintenir la qualité, sécurité et efficacité des produits conformément aux exigences réglementaires.

Tous les produits pharmaceutiques finis ainsi que les principes actifs (API) doivent être conformes aux dossiers réglementaires approuvés par les Autorités de Santé, comprenant :

- La soumission initiale
- Les soumissions nécessitant une approbation des Autorités de santé telles que les « variations » ou renouvellements
- Les réponses aux questions des Autorités de Santé
- Tout autre engagement prévu ou communications pertinentes fournies aux Autorités de Santé

Les transferts de sites sont un type courant de changements post-approbation nécessaires pour assurer un approvisionnement continu de médicaments.

Les changements liés au site d'un produit chimique/biologique sont complexes et prennent du temps pour l'industrie et les régulateurs. La soumission d'un PACMP permet à l'Autorité de Santé de mieux appréhender les futurs changements, les implications et de fournir les commentaires avant que le changement réel ne soit soumis par le biais d'une modification.

3.2. Proposition d'un protocole de gestion des changements post-approbation (PACMP)

3.2.1. Etape 1 : Soumission

Le PACMP doit présenter les changements proposés par le site receveur et contenir des informations basées sur la nature (chimique/biologique) du produit.

- ***Introduction et portée***

Ce PACMP a pour but de permettre l'ajout d'un site de fabrication alternatif pour la fabrication, les essais et la mise sur le marché de la substance médicamenteuse d'un médicament solide par voie orale.

- ***Évaluation des risques - Activités de gestion des risques de qualité (QRM)***

L'objectif étant d'identifier et évaluer les risques associés à la demande de changement ainsi que les actions proposées pour diminuer chaque risque potentiel.

Il est important de prendre en compte les connaissances préalablement acquises au cours du développement du produit pour mieux appréhender l'impact potentiel sur la qualité.

- ***Critères d'acceptation***

Pour ce faire, dans le cadre d'une analyse comparative des lots, trois lots consécutifs de la substance médicamenteuse fabriqués sur le site de fabrication alternatif doivent répondre aux spécifications approuvées pour démontrer l'équivalence des lots fabriqués sur le site actuellement site actuellement approuvé.

Un plan de comparabilité des produits (identification du lot, libération du lot, études de caractérisation, dégradation forcée, données de stabilité long terme et conditions accélérées) est nécessaire pour définir les critères d'acceptation.

Il faut démontrer que le site alternatif utilise un équipement similaire à celui enregistré pour le site de fabrication actuel. De plus, il ne doit pas y avoir de modification des spécifications ou des méthodes d'analyse du produit fini ou des produits intermédiaires.

Le site alternatif doit avoir un certificat GMP valide.

- ***Engagements et plan de mise en œuvre du plan.***

Le PACMP est examiné et approuvé par l'autorité de régulation avant l'exécution des changements réels. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) de fabrication du site proposé (si nécessaire) peut être effectuée après l'approbation du PACMP, et clôturée avant l'étape 2.

3.2.2. Etape 2 : Réalisation des études

Les études décrites dans le protocole sont réalisées sur le site proposé site proposé pour démontrer la performance du procédé et la comparabilité avec le site de site de fabrication enregistré. Les résultats de ces études sont soumis avec le dossier de dossier de « variation ». Par conséquent, l'approche flexible du PACMP peut être utilisée pour soumettre des changements liés au site en tant que modifications mineures (selon la (selon la catégorisation du protocole approuvé) au lieu de les soumettre dans le cadre de modifications majeures.

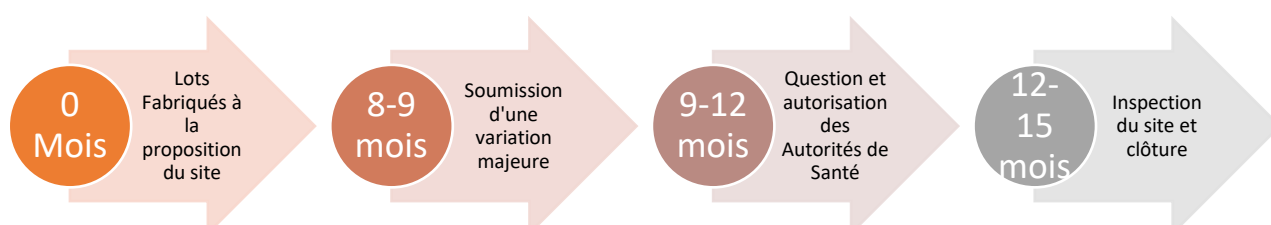
Le tableau XVIII ci-dessous représente la proposition d'un PACMP dans le cadre de l'ajout d'un site de production alternatif.

<u>Contenu</u>	<u>Etape 1 (Enregistrement du PACMP)</u>	<u>Etape 2 (Implémentation du changement)</u>
Stratégie globale (portée et limites du changement proposé)	Champ d'application et limites définis	Démontrer que les exigences de l'étendue sont satisfaites
Stratégie de gestion du risque (RQM)	Description des activités RQM et résumé de l'évaluation des risques	Confirmation que l'évaluation des risques effectuée précédemment n'a pas ou, si de nouvelles informations sont disponibles qui ont un impact sur l'évaluation des risques, une actualisée est fournie
Critères d'acceptation	Tests et études à réaliser : description de tout autre critère à respecter, y compris les plans pour rapporter résultats des tests de stabilité en cours	Données démontrant que les critères d'acceptation sont remplis. Confirmation que les autres critères sont remplis. Mise à jour du CTD pour la section 3.2.P.3.1

Tableau XVIII: Proposition d'un PACMP cadre de l'ajout d'un site de production alternatif

La figure 11 ci-dessous compare la gestion du PACMP ICH Q12 avec les approches traditionnelles dans le cadre de l'ajout d'un site de production alternatif⁹⁴.

- **Approche traditionnelle**



- **Approche selon l'ICH Q12**

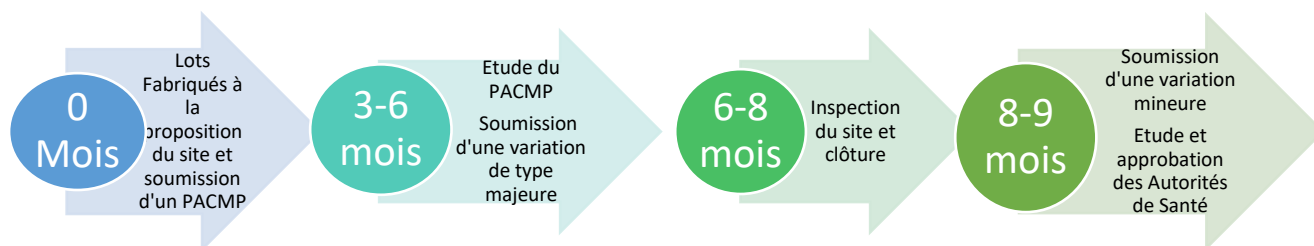


Figure 11: Comparaison des approches avec et sans soumission d'un PACMP dans le cadre de l'ajout d'un site de production alternatif.

L'utilisation de l'outil PACMP pour les de transfert de site peut réduire les délais d'approbation et de mise en œuvre d'environ six mois.

4. Avantages de l'application de l'ICH Q12

Le tableau XIX présenté ci-dessous représente les avantages d'application de l'ICH Q12, du point de vue des industriels, Autorités Compétentes et patients, à travers les exemples présentés.

Industriels	<ul style="list-style-type: none">→ Facilitation des changements CMC post-AMM via le SQP→ Harmonisation d'un système global de gestion des changements→ Meilleure flexibilité opérationnelle→ Diminution des « variations » (réduction du coût et des délais)→ Innovation et amélioration continue de la fabrication
Autorités Compétentes	<ul style="list-style-type: none">→ Traçabilité→ Relation de confiance, transparence avec les industriels→ Diminution du nombre de « variations » majeurs (gestion réglementaire allégée)→ Optimisation des ressources pour l'examen et l'inspection
Patients	<ul style="list-style-type: none">→ Fiabilité d'approvisionnement (moins de risque de pénurie)→ Sécurité, qualité et conformité à la réglementation

Tableau XIX: Avantages de l'application de l'ICH Q12

5. Points critiques de l'application de l'ICH Q12

L'ICH Q12 peut entraîner certains points critiques due à son application telle qu'une tendance à l'externalisation de la fabrication des matières premières. Il est donc nécessaire de s'assurer de la robustesse et efficacité du système qualité sous-traité. De plus, l'objectif d'harmonisation est possible si et seulement s'il y a un grand nombre d'adhésion :

- Nécessite la révision des cadres réglementaires dans certaines régions.
- Application harmonisée du modèle de « Quality by Design »
- Uniformiser les GMP et créer une inspection spécifique avant application ICHQ12
- Nécessite un niveau équivalent des systèmes qualités = QMS et QRM en place et efficace.

Les évaluateurs des Autorités de Santé doivent être formés pour appliquer les outils/concepts et des nouveaux outils de communication entre les laboratoires et les autorités compétentes doivent être créés pour parfaire l'intérêt majeur de cette « guideline » qui est de favoriser la transparence entre les différents.

CONCLUSION

La mise en œuvre de l'ICH Q12 n'est pas une révolution mais une évolution des pratiques actuelles de QbD et d'un système de gestion de la qualité robuste.

Les conditions établies pour les produits biologiques ne réduisent pas nécessairement un nombre important de catégories de rapports des conditions établies, mais elles peuvent réduire le nombre de " détails enregistrés " qui nécessiteront une action réglementaire.

La gestion des changements post-approbation a toujours constitué un défi pour les entreprises pharmaceutiques en termes de temps, de coûts et de ressources.

La note explicative ICH Q12 établit un cadre pour la gestion des changements post-approbation d'une manière plus productive et efficace, aidant ainsi les patients, l'industrie et les Autorités de Santé. L'application et l'utilisation des outils de l'ICH Q12 permettent de catégoriser les changements en fonction des risques, de déterminer à l'avance les catégories de déclaration et des données requises à des fins de dépôt.

L'ICH Q12 a également pour but de démontrer comment une meilleure connaissance des produits et des procédés peut contribuer à réduire le nombre de soumissions réglementaires. Un autre avantage provient de la gestion des changements de CMC dans le cadre du SQP de l'entreprise, ce qui devrait réduire la surveillance réglementaire avant la mise en œuvre.

Un SQP efficace, un système de gestion des connaissances et l'application d'outils d'évaluation des risques peuvent être exploités efficacement.

Par conséquent, les entreprises pharmaceutiques devraient commencer à agir dès maintenant pour voir comment elles peuvent renforcer leurs systèmes qualité, leurs systèmes de gestion des connaissances, former leurs ressources réglementaires et maintenir une veille réglementaire efficace sur l'évolution constante de la réglementation.

Bien que l'objectif sous-jacent de la Q12 soit d'harmoniser au niveau mondial la gestion des changements de CMC post-approbation, des divergences régionales subsisteront car sa mise en œuvre dépend des cadres réglementaires correspondants. En Europe, les avantages potentiels de la directive ne sont pas accessibles dans leur intégralité, mais elle devrait néanmoins apporter une transparence et une proactivité accrues à la gestion des changements de CMC post-approbation. Il est également intéressant de noter que l'EMA a indiqué que les éléments actuellement exclus seront pris en compte lors de la prochaine révision du cadre juridique actuel de l'UE.

D'un autre côté, la maximisation des avantages potentiels de la Q12 dépend également de l'adhésion des entreprises pharmaceutiques. Des systèmes de qualité pharmaceutique robustes sont nécessaires, y compris des systèmes de gestion du changement efficaces et des voies de communication claires entre le titulaire d'AMM et tous les fournisseurs et sous-traitants au sein d'une chaîne de fabrication.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Comment se décide une autorisation de mise sur le marché (AMM) ? Disponible sur : <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm> Consulté le : 02/03/2022
- (2) Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/txt/pdf/?uri=celex:32001l0083> Consulté le : 10/03/2022
- (3) 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 (Texte présentant de l'intérêt pour l'eee) Disponible sur : <https://eurlex.europa.eu/lexuriserv/lexuriserv.do?Uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PDF> Consulté le : 10/03/2022
- (4) Décrets 2008-435, 2008-433 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000018767820> Consulté le : 10/03/2022
- (5) « An overview of the common technical document (ctd) regulatory dossier ». Disponible sur : <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/2047480614z.000000000207> Consulté le : 10/03/2022
- (6) «Preparation and review of chemistry, manufacturing and control (cmc) sections of ctd dossier for marketing authorization. » Disponible sur : https://www.researchgate.net/profile/jitendra-badjatya/publication/317905595_preparation_and_review_of_chemistry_manufacturing_and_control_cmc_sections_of_ctd_dossier_for_marketing_authorization/links/5c41f546458515a4c72f88d5/preparation-and-review-of-chemistry-manufacturing-and-control-cmc-sections-of-ctd-dossier-for-marketing-authorization.pdf Consulté le : 12/03/2022
- (7) « M4 : The Common Technical Document ». Disponible sur : <https://www.ich.org/page/ctd> Consulté le : 12/03/2022
- (8) « ICH guideline M4 (R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD». Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m4-r4-common-technical-document-ctd-registration-pharmaceuticals-human-use_en.pdf Consulté le : 14/03/2022
- (9) Triangle CTD. Disponible sur : https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-02/CTD_triangle_color_Proofread.pdf Consulté le : 14/03/2022
- (10) EU Module 1 Specification. Disponible sur : https://esubmission.ema.europa.eu/eumodule1/docs/eu%20m1%201.4.1/eu%20m1%20v141_spec%20_nov2011_final.pdf Consulté le : 14/03/2022
- (11) «Format of the Submission – The Common Technical Document (CTD) ». Disponible sur : <https://learning.eupati.eu/mod/book/view.php?id=904&chapterid=861> Consulté le : 18/03/2022
- (12) «The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: quality – m4q(r1) quality overall summary of module 2 module 3: quality». Disponible sur : https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf Consulté le : 18/03/2022

- (13) « International Pharmaceutical Product Registration edited by Anthony C. Cartwright Brian R. Matthews ». Disponible sur : <https://api.taylorfrancis.com/content/books/mono/download?Identifiername=doi&identifiervalue=10.3109/9781420081831&type=googlepdf> Consulté le : 18/03/2022
- (14) «An overview of the Common Technical Document (CTD) regulatory dossier». Disponible sur : <https://journal.emwa.org/regulatory-writing-basics/an-overview-of-the-common-technical-document-ctd-regulatory-dossier/article/1693/2047480614z2e000000000207.pdf> Consulté le : 18/03/2022
- (15) « Variations for human medicines ». Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/variations-human-medicines> Consulté le : 20/03/2022
- (16) «Regulatory aspect of pharmaceutical change control system». Disponible sur : <http://www.jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/6> Consulté le : 20/03/2022
- (17) «Change management: common failures and a checklist for improvement». Disponible sur : http://qator.com/wp-content/uploads/2013/03/pte_may2010.pdf Consulté le : 24/03/2022
- (18) Processus de contrôle du changement : définition et mise en pratique. Disponible sur : <https://asana.com/fr/resources/change-control-process> Consulté le : 24/03/2022
- (19) « History of EMA ». Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema> Consulté le : 24/03/2022
- (20) « What we do – EMA». Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do> Consulté le : 24/03/2022
- (21) Produits pharmaceutiques dans l'Union européenne. Disponible sur : [https://www.europarl.europa.eu/regdata/etudes/IDAN/2015/554174/EPRS_IDA\(2015\)554174_FR.pdf](https://www.europarl.europa.eu/regdata/etudes/IDAN/2015/554174/EPRS_IDA(2015)554174_FR.pdf) Consulté le : 24/03/2022
- (22) 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. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?Uri=CELEX:02004R0726-20130605&from=IT> Consulté le : 26/03/2022
- (23) Comités EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/how-committees-work> Consulté le : 26/03/2022
- (24) « What we do – FDA ». Disponible sur : <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do> Consulté le : 26/03/2022
- (25) « FDA Rules dans Régulations ». Disponible sur : <https://www.fda.gov/regulatory-information/fda-rules-and-regulations> Consulté le : 26/03/2022
- (26) « FDA Overview Organizatin Chart ». Disponible sur : <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization-charts/fda-overview-organization-chart> Consulté le : 02/04/2022
- (27) «Center of Drug Evaluation and Research I CDER». Disponible sur : <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-drug-evaluation-and-research-cder> Consulté le : 02/04/2022
- (28) «Sulfanilamide Disaster». Disponible sur : <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/The-Sulfanilamide-Disaster.pdf> Consulté le : 02/04/2022
- (29) PDMA. Disponible sur : <https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/index.html> Consulté le : 02/04/2022

- (30) «Ministry of Health, Labour and Welfare. Disponible sur : <https://www.mhlw.go.jp/english/org/pamphlet/dl/serviceguide2022.pdf> Consulté le : 02/04/2022
- (31) «Japan's Pharmaceutical and Medical Devices act (PMD Act). Disponible sur : <https://www.emergobyul.com/resources/articles/white-paper-japan-new-pharmaceutical-medical-devices-act> Consulté le : 02/04/2022
- (32) Portefeuille de la Santé – Santé Canada. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/portefeuille-sante.html> Consulté le : 10/04/2022
- (33) Direction générale des produits de santé et des aliments – Santé Canada. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/directions-generales-agences/direction-generale-produits-sante-aliments.html> Consulté le : 10/04/2022
- (34) ICH. Disponible sur : <https://www.ich.org/> Consulté le : 15/04/2022
- (35) Mission – ICH. Disponible sur : <https://www.ich.org/page/mission> Consulté le : 15/04/2022
- (36) ICH (International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use). Disponible sur : [https://dictionnaire.acadpharm.org/w/index.php?Title=ICH_\(International_council_for_harmonisation_of_technical_requirements_for_pharmaceuticals_for_human_use\)&mobileaction=toggle_view_desktop](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/index.php?Title=ICH_(International_council_for_harmonisation_of_technical_requirements_for_pharmaceuticals_for_human_use)&mobileaction=toggle_view_desktop) Consulté le : 15/04/2022
- (37) «Current Members and Observers – ICH. Disponible sur : <https://www.ich.org/page/members-observers> Consulté le : 18/04/2022
- (38) «International Council for Harmonisation US FDA and Health Canada Regional Public Consultation. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/104916/download> Consulté le : 18/04/2022
- (39) «ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development Step 5. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf Consulté le : 20/04/2022
- (40) «Design Spaces for analytical methods. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993612002786?Casa_token=v0qvpjb4ywwaaaaa:kvcji0ux2qwyheoel2fzjlryw9jv6tsejvd7z18twxx-ujfsajzqiipxyk9gl31duuoige2--kg Consulté le : 05/05/2022
- (41) ISO/IEC Guide 51. Disponible sur : <https://www.iso.org/fr/standard/53940.html> Consulté le : 05/05/2022
- (42) «ICH guideline Q9 on quality risk management Step 5. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf Consulté le : 05/05/2022
- (43) L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Thechnical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Humain Use (l'ich ligne directrice : Q9 : Gestion des risques liés à la qualité). Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/qualite/adoption-international-conference-harmonisation->

technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-2.html#a7 Consulté le : 12/05/2022

- (44) «Enabling ICH Q10 Implementation – Part 1. Striving for Excellence by Embracing ICH Q8 and ICH Q9. Disponible sur : <https://journal.pda.org/content/67/6/581> Consulté le : 01/06/2022
- (45) ICH Q10. Disponible sur : https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2009/06/article_scientifique_vague28_0pdf_articles_La-Vague-28-VF-13-15.pdf Consulté le : 01/06/2022
- (46) ICH Q10 Pharmaceutical Quality System Guidance: Understanding Its Impact on Pharmaceutical Quality. Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1208/s12248-021-00657-y> Consulté le : 01/06/2022
- (47) «Managing Knowledge and Risk-A Literature Review on the Interdependency of QRM and KM as ICH Q10 Enablers. PHARMIG NEWSLETTER V584. Consulté le : 23/06/2022
- (48) «ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system Step 5. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf Consulté le : 28/06/2022
- (49) «ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/ biological entities). Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q11-development-manufacture-drug-substances-chemical-entities-biotechnological/biological-entities_en.pdf Consulté le : 29/06/2022
- (50) «ICH Q11: development and manufacture of drug substances-chemical and biotechnological/biological entities. Disponible sur : <http://gabi-journal.net/ich-q11-development-and-manufacture-of-drug-substances-chemical-and-biotechnological-biological-entities.html> Consulté le : 29/06/2022
- (51) The Delivery of Flexibility from the Applicant of qbd to APU Development. Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007/s12247-018-9339-8> Consulté le : 29/06/2022
- (52) «ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management Step 5. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management_en.pdf Consulté le : 30/06/2022
- (53) Jagga D, Singh A. ICH Q12 – «adopting greater flexibility in product lifecycle management. Disponible sur : <https://www.syneoshealth.com/sites/default/files/thought-leadership-articles/pdf/TOPRA-RR-JUN21-ARTICLE-ICH-Q12.pdf> Consulté le : 30/06/2022
- (54) Point de vue de la direction de l'inspection (DI) de l'ansm sur le document ICH Q12. Disponible sur : <https://www.a3p.org/point-de-vue-ansm-ich-q12/> Consulté le : 04/07/2022
- (55) «Final Concept Paper Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management dated 28 July 2014 Endorsed by the ICH Steering Committee on 9 September 2014. Consulté le: 04/07/2022
- (56) «Progress in CMC lifecycle management. Disponible sur : <https://www.efor-healthcare.fr/nl/actualites/ich-q10-mls-shi/> Consulté le : 04/07/2022

- (57) Le guide ich q12 disponible dans la version finale. Disponible sur : <https://aktehom.com/decryptage/qualite/le-guide-ichq12-disponible-dans-la-version-finale/> Consulté le : 10/07/2022
- (58) Aktehom/guide ich Q12 : LA dernière ligne droite. Disponible sur : <https://www.usinenouvelle.com/article/aktehom-guide-ich-q12-la-derniere-ligne-droite.N1479647> Consulté le : 10/07/2022
- (59) Lignes directrices du 16 mai 2013 «Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures (2013/C 223/01) Consulté le : 10/07/2022
- (60) Règlement (CE) n° 712/2012 de la Commission du 3 août 2012 modifiant le Règlement (CE) n° 1234/ 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché pour les médicaments à usage humain et les médicaments vétérinaires. Consulté le : 10/07/2022
- (61) Guide pour l'industrie – "Guidance for Industry: CMC Post approval Manufacturing changes to be documented in Annual Reports (March 2014)" Guide pour l'industrie – "Guidance for Industry: Changes to an approved NDA /ANDA (April 2004)" Consulté le : 23/08/2022
- (62) «CMC Strategy Forum Summer 2016, July 18-21, 2016, Gaithersburg Marriott Washingtonian Center, Gaithersburg, MD, USA Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000215714.pdf> Consulté le: 23/08/2022
- (63) « Guidance Document : Post-Notice of Compliance (NOC) Changes : Quality document ». Disponible sur : <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/post-notice-compliance-changes/quality-document/guidance.html#t2.1> Consulté le : 23/08/2022
- (64) « ICH Q12 : Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management» Disponible sur : <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/103609/ich-q12-technical-and-regulatory-considerations-for-pharmaceutical-product-lifecycle-management/> Consulté le : 25/08/2022
- (65) «International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, ich harmonised guideline, technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management, q12 annexes, November 2019» Consulté le: 25/08/2022
- (66) «ICH Q12 Implementation from an Industry Perspective with a Focus on Established Conditions. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2020 » Disponible sur : <https://www.a3p.org/ich-q12-implementation/> Consulté le : 25/08/2022
- (67) « GMP journal – ICH Q12 Pharmaceutical Product Lifecycle Managemepnt – Part II.» Disponible sur : <https://www.gmp-journal.com/current-articles/details/ich-q12-pharmaceutical-product-lifecycle-management-part-ii.html> Consulté le : 25/08/2022
- (68) « Exploring the Advantages of Implementing ICH Q12 » Disponible sur : https://web.archive.org/web/20201222143133id_/https://arrow.tudublin.ie/cgi/viewcontent.cgi?Article=1147&context=level3 Consulté le : 25/08/2022

- (69) «ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management – annexes». Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management_en-0.pdf Consulté le : 25/08/2022
- (70) «Impacts of International Council for Harmonization Q12 (ICH Q12) in Lifecycle Management of the Post-Approval Changes Pavithra G.M., Nagalakshmi S.» Disponible sur: <http://impactfactor.org/PDF/IJDDT/12/IJDDT,Vol12,Issue2,Article80.pdf> Consulté le: 27/08/2022
- (71) «ICH Q12: A Transformational Product Life-Cycle Management Guideline by Eli Zavialov, phd Albert V. Thomas Saroj Ramdas Terrance Ocheltree, phd, rph Connie Langer». Disponible sur : <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/may-june-2020/ich-q12-transformational-product-life-cycle-management> Consulté le : 27/08/2022
- (72) « PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2017 », Disponible sur : https://web.archive.org/web/20170328043810id_/http://journal.pda.org/content/early/2017/01/14/pdajpst.2016.007492.full.pdf Consulté le : 27/08/2022
- (73) «Comparability Protocols for Postapproval Changes to the Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an NDA, ANDA, or BLA Guidance for Industry. October 2022 ». Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/162263/download> Consulté le : 27/08/2022
- (74) «Ich q12 toolbox and change management». Disponible sur : <https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/chapter-resources/ireland/ich-q12-industry-paper.pdf> Consulté le : 27/08/2022
- (75) «Comparability Protocols for Postapproval Changes to the Chemistry Manufacturing, and Controls Information in an NSA, ANDA, or BLA». Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/comparability-protocols-postapproval-changes-chemistry-manufacturing-and-controls-information>
nda#:~:text=A%20CP%20is%20a%20comprehensive,effectiveness%20of%20the%20product%20 Consulté le : 09/09/2022
- (76) « Reference Document on Post-Approval Change Management Protocols (pacmps). » Disponible sur : <https://www.efpia.eu/media/554680/post-approval-change-management-protocols-pacmps-reference-document.pdf> Consulté le : 09/09/2022
- (77) «Quality Systems key to Lifecycle Drug Management, biopharm Intl Jun 01, 2015 By Jill Wechsler biopharm International Volume 28, Issue 6. » Disponible sur : <http://www.processdevelopmentforum.com/articles/quality-systems-key-to-lifecycle-drug-management/www.fda.gov/downloads/Drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/Guidances/UCM217043.pdf/> Consulté le : 09/09/2022
- (78) «ICH Q12: Post Approval Change Management Protocol (PACMP) FDA-PQRI April 10th, 2019, LCDR Mahesh Ramanadham, Pharm.D./M.B.A., R.Ph. Senior Scientific and Policy Advisor (Acting) Office of Process and Facilities Office of Pharmaceutical Quality» Disponible sur: <https://pqri.org/wp-content/uploads/2019/04/2-Q12-PACMP-for-PQRI.pdf> Consulté le : 09/09/2022
- (79) «ICH Q12: how it impacts the management of your CMC post-approval changes Laura Millichamp, Founder, insidereg, Switzerland; Sophie Nageotte, Independent Regulatory CMC Expert, France; Gabriel Bohl, Associate Director, Regulatory Advisor, IQVIA, France; Karine Robin, Senior Consultant, insidereg, UK. » Disponible sur :

https://insidereg.com/storage/2020/07/Regulatory_Rapporteur_Jul-Aug_2020.pdf
Consulté le : 09/09/2022

- (80) «ICH Q12 Update and Reflections on the USFDA Established Conditions Pilot Program Joel Welch, phd, Associate Director for Biosimilar & Regulatory Policy (Acting), OPQ/Office of Biotechnology Products CASSS JAPAN Strategy Forum». Disponible sur : https://www.casss.org/docs/default-source/cmc-strategy-forum-japan/2020/speaker-presentation-welch-joel-cder-fda-2020db26e8ea-fe7e-4857-8ecf-0eff619a283c.pdf?Sfvrnsn=1527ae92_3 Consulté le : 09/09/2022
- (81) VIDAL. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/linezolid-21801.html> Consulté le : 13/09/2022
- (82) AVIS DE LA COMMISSION 14 janvier 2004. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031502.pdf> Consulté le : 13/09/2022
- (83) Perry, C.M., Jarvis, B. Linezolid. *Drugs* 61, 525–551 (2001). Disponible sur : <https://doi.org/10.2165/00003495-200161040-00008> Consulté le : 13/09/2022
- (84) GT20 Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques–N° 2014-06.pdf. Disponible sur : https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b84fe932c0cce8a95c4b21dad51c6e51.pdf Consulté le : 13/09/2022
- (85) WHOPAR part 6 February 2017 Linezolid 600 mg Tablets (Hetero Labs Ltd), TB299. Disponible sur : <https://portal-uat.who.int/pqweb/sites/default/files/TB299part6v1.pdf>
- (86) Les médicaments à base de lévothyroxine disponibles en France. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-medicaments-a-base-de-levothyroxine-disponibles-en-france-1#:~:text=La%20%C3%a9vothyroxine%20est%20une%20hormone,%2C%20humeur%2C%20etc.\).](https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-medicaments-a-base-de-levothyroxine-disponibles-en-france-1#:~:text=La%20%C3%a9vothyroxine%20est%20une%20hormone,%2C%20humeur%2C%20etc.).) Consulté le : 13/09/2022
- (87) VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/levothyrox-5507.html> Consulté le : 14/09/2022
- (88) ANSM – Levothyrox (lévothyroxine) : changement de formule et de couleur des boîtes. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites> Consulté le : 14/09/2022
- (89) Proposition de résolution tendant à la création d’une commission d’enquête sur les dysfonctionnements du système de pharmacovigilance révélés par la crise sanitaire liée à la nouvelle formule du Levothyrox – Disponible sur : https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b1406_proposition-resolution Consulté le : 14/09/2022
- (90) RAPPORT du 10/10/2017 <https://archiveansm.integra.fr/content/download/111053/1407189/version/1/file/Rapport-Levothyrox-PV-oct-2017.pdf> Consulté le : 14/09/2022
- (91) Crise du Levothyrox1 : également un Phénomène Psychogénique Collectif ? The Levothyrox® “crisis” : A Collective Psychogenic Phenomenon ? Olivier Saladini Sabine Motyka Jean-Pierre Luaute Disponible sur : <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0003448718302658?token=57e3812061b9c9521ce65bb831bf6162232397a170bcc90ce58708ed54acb24df684e7f4416d337ef8cf918c5de1a7ff&originregion=us-east-1&origincreation=20221110094406> Consulté le : 16/09/2022
- (92) Nouveau LEVOTHYROX : vraiment bioéquivalent ? Disponible sur : <http://www.atoute.org/n/article359.html> Consulté le : 16/09/2022

- (93) Thyroxine: anatomy of a health scare. Kate Faasse, graduate student, Tim Cundy, professor, Keith J Petrie, professor. Disponible sur : <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b5613> Consulté le : 18/09/2022
- (94) «ICH Q12 – adopting greater flexibility in product lifecycle management. » Disponible sur : <https://www.syneoshealth.com/sites/default/files/thought-leadership-articles/pdf/topra-rr-jun21-article-ich-q12.pdf> Consulté le : 18/09/2022


ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Mathilde BENAZIZI

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21403817**

N° Thèse : **91**

Nom et Prénom : **Benazizi Mathilde**

Sujet : **La maîtrise des changements : mise en application de la guideline ICH Q12**

.....

.....

Tours, le : **1^{er} février 2023**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Berys BRAND



BENAZIZI Mathilde	N° 91
<p align="center">TITRE DE LA THÈSE</p> <p align="center">La maîtrise des changements, mise en application de la guideline ICH Q12</p>	
<p align="center">RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>Aujourd'hui, les exigences réglementaires ne sont pas harmonisées dans le monde de l'industrie pharmaceutique. La complexité qui se produit en raison d'un manque d'harmonisation mondiale des réglementations entraîne des risques pouvant impacter la disponibilité et la qualité du médicament. En effet, un seul changement post-approbation peut prendre 3 à 5 ans selon les pays concernés. La note explicative ICH Q12 intitulée « Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management » a pour objectif une harmonisation mondiale concernant les changements et la stratégie de contrôle à mettre en place grâce à des outils permettant de promouvoir l'innovation et la gestion des changements. L'ICH Q12 aborde les points suivants ; la catégorisation des changements post-approbation, les conditions établies, la catégorisation des changements le protocole de gestion des changements post-approbation, la relation entre l'évaluateur réglementaire et l'inspection, le système qualité pharmaceutique. Dans un contexte de transparence entre l'industrie et les autorités de réglementation, le but affiché de cette note explicative ICH Q12 est de faciliter l'innovation et permettre la réalisation du concept d'amélioration continue. L'ICH Q12 s'applique aux produits pharmaceutiques, y compris les produits chimiques, biotechnologiques et biologiques actuellement commercialisés mais également aux produits combinés médicament-dispositif qui répondent à la définition d'un produit pharmaceutique ou biotechnologique/biologique Sa finalité est de faciliter la gestion des changements « Life cycle », de rendre leur processus de gestion plus prévisible et efficace en permettant aux industriels de gérer une grande partie de leurs changements au travers du système qualité pharmaceutique afin de minimiser les variations réglementaires Cette ICH permet, en plus de l'approche standard de variations, une approche proactive de gestion des changements CMC (Chemistry Manufacturing and Controls) L'ICH Q12 a également pour but de démontrer comment une meilleure connaissance des produits et des processus peut contribuer à réduire le nombre de soumissions réglementaires</p>	
<p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</p> <p>ICH Q12, Dossier CTD, changements, réglementation, Protocole de gestion des changements post-approbation, Conditions établies, Catégorisation des changements Gestion du cycle de vie des produits, Quality by design, Harmonisation, flexibilité, communication, Directives, Règlements</p>	
<p align="center"><u>JURY</u></p> <p>Président : Madame DOUZIECH EYROLLES Laurence - Enseignant, Faculté de Pharmacie,Tours</p> <p>Membres :</p> <p>Madame LANOTTE Anne - Pharmacien, Sanofi, Tours</p> <p>Madame GIRARD Florence - Pharmacien, Retraitée</p> <p>Madame MANDREUX Perrine - Pharmacien, Sanofi, Tours</p>	
<p>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 5 décembre 2022 à la Faculté de Pharmacie de Tours</p>	