



مذكرة تقديم

مشروع قرار لوزير الصحة والحماية الاجتماعية بتطبيق المادة 28 من المرسوم رقم 2.14.841 الصادر في 19 من شوال 1436 (5 أغسطس 2015) يتعلق بالإذن بعرض الأدوية المعدة للاستعمال البشري في السوق

يندرج إعداد مشروع هذا القرار في إطار استكمال تنزيل المقتضيات التنظيمية المتعلقة بالمرسوم رقم 2.14.841 الصادر في 19 من شوال 1436 (5 أغسطس 2015) يتعلق بالإذن بعرض الأدوية المعدة للاستعمال البشري في السوق، ولاسيما المادة 28 منه.

ويهدف مشروع هذا القرار إلى تحديد:

- الخصائص الأساسية لتوضيب دواء موضوع إذن جديد بالعرض في السوق؛
- العناصر التي تتسبب في تغيير عناصر الإذن بالعرض في السوق أو من شأنها أن تتسبب في ذلك وكذا المستندات المثبتة التي يتعين تقديمها لدعم التصريح المتعلق بها لدى وزارة الصحة والحماية الاجتماعية؛
- كفايات التصريح بالتغييرات بالإذن بعرض الأدوية المعدة للاستعمال البشري في السوق؛
- كفايات دراسة طلبات هذه التغييرات.

تلكم الغاية من مشروع القرار صحبته.

وزير الصحة
والحماية الاجتماعية
خالد ايت طالب





845 - 24

مشروع قرار وزير الصحة والحماية الاجتماعية رقم بتاريخ
بتطبيق المادة 28 من المرسوم رقم 2.14.841 الصادر في 19 من شوال 1436 (5
أغسطس 2015) يتعلق بالإذن بعرض الأدوية المعدة للاستعمال البشري في السوق

وزير الصحة والحماية الاجتماعية،

أشرف عليه:

الأمين العام للحكومة

- بناء على المرسوم رقم 2.14.841 الصادر في 19 من شوال 1436 (5 أغسطس
2015) يتعلق بالإذن بعرض الأدوية المعدة للاستعمال البشري في السوق، ولاسيما
المادة 28 منه،

قرر ما يلي:

الفصل الأول
مقتضيات عامة

المادة الأولى

يتم توزيع الخصائص الأساسية لتوضيب دواء والعناصر التي تتسبب أو من شأنها أن تتسبب في
تغيير عناصر الإذن بالعرض في السوق، وفق إرشادات منظمة الصحة العالمية حسب تأثيرها
على جودة أو سلامة أو فعالية الدواء على النحو التالي:

- تغييرات طفيفة (نوع I): تغييرات ذات تأثيرات ضئيلة أو منعدمة على جودة أو سلامة
أو فعالية الدواء المعني؛
- تغييرات أساسية (رئيسية) (نوع II): تعديلات التي قد تكون لها تأثيرات كبيرة على جودة
أو سلامة أو فعالية الدواء المعني.

المادة 2

تصنف التغييرات المشار إليها في المادة الأولى أعلاه كما يلي:

- تغيير طفيف نوع IA: كل تغيير لا يتطلب إذنا مسبقا، لكنه يتعين التصريح به لدى وزارة
الصحة والحماية الاجتماعية قبل القيام به؛
- تغيير طفيف نوع IB: كل تغيير يتطلب الحصول على إذن مسبق من وزارة الصحة
والحماية الاجتماعية قبل القيام به؛
- تغيير أساسي (رئيسي) نوع II: كل تغيير يتطلب الحصول على إذن مسبق من وزارة
الصحة والحماية الاجتماعية قبل القيام به.

المادة 3

يحدد تصنيف هذه التغييرات وكذا الوثائق الواجب الإدلاء بها لكل تغيير وفق الملحق رقم 1 بهذا
القرار.



الفصل الثاني

كيفية التصريح بالتغييرات بالإذن بعرض الأدوية المعدة للاستعمال البشري في السوق

المادة 4

يجب التصريح بأي تغيير بالإذن بالعرض في السوق لدى وزارة الصحة والحماية الاجتماعية (مديرية الأدوية والصيدلة) عبر المنصة الإلكترونية المخصصة لهذا الغرض، مرفوقاً بالوثائق التالية:

- نموذج طلب التغيير المحدد في الملحق رقم 2 لهذا القرار، يتم تعبئته وتوقيعه من طرف الصيدلي المسؤول عن المؤسسة الصيدلانية المعنية؛
- نسخة معدلة للفرع أو الفروع المعنية للملف التقني الموحد؛
- تصريح يشهد فيه أن عناصر الإذن بالعرض في السوق لم يطرأ عليها أي تغيير آخر، غير تلك التي تم إبلاغها إلى وزارة الصحة والحماية الاجتماعية، وذلك وفق الملحق رقم 3 لهذا القرار.
- وصل الدفع مقابل الخدمة التي تقدمها مديرية الأدوية والصيدلة وفق النصوص التنظيمية الجاري بها العمل؛
- جدول مقارنة للوضع الحالية لملف الإذن بالعرض في السوق ووضع التغييرات المقترحة؛
- مذكرة توضيحية حول التغيير أو التغييرات المقترحة يعدها الحاصل على الإذن بالعرض في السوق؛
- نسخة من الإذن بالعرض في السوق المعمول بها في البلد المنشأ أو موافقة السلطة التنظيمية لبلد المنشأ على التغيير، عند الاقتضاء.

عندما يتعلق الأمر بطلب تغيير يتعلق بدواء مسجل من قبل هيئة تنظيم الأدوية معترف بها من وزارة الصحة والحماية الاجتماعية، فإن ملف التغيير يجب أن يتضمن، بالإضافة إلى الوثائق المذكورة أعلاه، موافقة دولة المنشأ التي تحدد المطابقة للمعايير التنظيمية وتقرير تقييم الجودة والسلامة والفعالية حسب نوع التغيير ووفقاً لتوجيهات منظمة الصحة العالمية.

الفصل الثالث

دراسة طلبات تغييرات للإذن بعرض الأدوية المعدة للاستعمال البشري في السوق

المادة 5

يمكن لوزارة الصحة والحماية الاجتماعية إجراء مراقبة تحليلية على الأدوية موضوع التغيير، كلما دعت الضرورة لذلك.

المادة 6

تبت وزارة الصحة والحماية الاجتماعية في ملف طلب التغيير خلال مدة أقصاها:

- ثلاثة (3) أشهر لإجراء تغييرات طفيفة من النوع IA و IB؛
 - ستة (6) أشهر للتغييرات الرئيسية من النوع الثاني.
- ويجب أن يكون أي رفض للطلب معللاً وأن يتم إخبار صاحب الإذن العرض في السوق.



المادة 7

عندما تصدر وزارة الصحة والحماية الاجتماعية (مديرية الأدوية والصيدلة) ملاحظات أو رأي سلبي في الملف، تتوفر المؤسسة الصيدلانية الصناعية المعنية على مدة لا تتجاوز 30 يوما من تاريخ تبليغ قرار الإدارة، من أجل تقديم معلومات إضافية.

الفصل الرابع مقتضيات ختامية

المادة 8

كل مؤسسة صيدلانية صناعية قامت بإجراء تغييرات في الإذن بالعرض في السوق، يمكن أن تخضع لزيارة تفتيش يقوم بها مفتشون صيدلة وفق الكيفيات المحددة بنص تنظيمي، ويكون موضوع الزيارة التأكد من تنفيذ كافة الإجراءات اللازمة بشأن التغيير أو التغييرات من طرف المؤسسة المعنية، وذلك وفق النصوص التنظيمية الجاري بها العمل وقواعد حسن الممارسة في التصنيع.

المادة 9

يمكن تحيين ملاحق هذا القرار من طرف الإدارة التي تقوم بإبلاغ المؤسسات الصيدلانية الصناعية برسالة موقعة.

المادة 10

يدخل هذا القرار حيز التنفيذ ابتداء من نشره في الجريدة الرسمية.

الرباط في

وزير الصحة والحماية الاجتماعية.

وزير الصحة
والحماية الاجتماعية
خالد أيت طالب



Annexe à l'arrêté du ministre de la santé et de la protection sociale n°..... du
pris pour l'application de l'article 28 du Décret n° 2-14-841 du 19 chaoual 1436 (5
août 2015) relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à
usage humain

Classification des Modifications

A. I. MODIFICATIONS ADMINISTRATIVES

	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
A.1. Changement du nom du titulaire de l'AMM	IB	1	1
A.2. Changement de l'adresse du titulaire de l'AMM	IA	1	1
A.3. Changement dans la dénomination (de fantaisie) du médicament	IB		1
A.4. Changement du nom du titulaire de l'AMM dans le pays d'origine s'il y a lieu	IB		1
A.5. Changement de l'adresse du titulaire de l'AMM dans le pays d'origine s'il y a lieu	IA		1
A.6. Cession de dossier (produit sous licence devient un produit local)	IB		1
A.7. Changement dans la dénomination de la substance active ou d'un excipient	IB	2	1,3
A.8. Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant (sans changement de site) d'une substance active, d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisé(e) dans la fabrication de la substance active (si précisé dans le dossier du produit)	IA	3	2,4
A.9. Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant (sans changement de site) du produit fini (y compris les sites de libération des lots et de contrôle de la qualité).	IA	4	2
A.10. Suppression de sites de fabrication (y compris pour une substance active, une substance intermédiaire ou un produit fini), d'un site de conditionnement, d'un fabricant responsable de la libération des lots, d'un site de contrôle des lots ou d'un fournisseur de matières premières, de réactifs ou d'excipients (si mentionné dans le dossier)	IB	5,6	2,5
A.11 Changements éditoriaux : changement de terminologie, changement du format du document.	IA		1,2
A.12 Changement du code postal d'un site fabricant ou du titulaire de l'AMM dans le pays d'origine sans changement d'adresse : A Préciser " Sans changement d'adresse du site du fabricant"	IA		1,2
A.13 Ajout/ suppression ou changement du nom/adresse du fournisseur de matériel/composant entrant dans le conditionnement/ ou excipient.	IA		2



Conditions

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit rester la même entité juridique.
2. La substance active/l'excipient doivent rester les mêmes.
3. Le site de fabrication et toutes les opérations de fabrication doivent rester les mêmes.
4. Le site de fabrication faisant l'objet du changement de nom/d'adresse et toutes les opérations de fabrication doivent rester les mêmes.
5. Il doit rester au moins un site/fabricant, autorisé précédemment, qui remplit la même fonction que celui ou ceux concernés par la suppression.
6. La suppression ne doit pas être due à des lacunes sérieuses liées à la fabrication.

Documents

1. Informations « produit » révisées.
2. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
3. Preuve de l'acceptation par l'OMS ou copie de la liste des DCI. Le cas échéant, la preuve que la modification est conforme à la pharmacopée. Pour les médicaments à base de plantes, une déclaration attestant que la dénomination est conforme aux lignes directrices sur la qualité des médicaments à base de plantes et aux lignes directrices sur la déclaration des substances et préparations végétales dans les médicaments (traditionnels) à base de plantes.
4. En cas de changement concernant le nom du titulaire du dossier de la substance active, la « lettre d'accès » actualisée.
5. Le formulaire de demande de modification doit clairement préciser le fabricant « actuel » et le fabricant « proposé ».

A.II. AUTRES MODIFICATIONS

Autres modifications administratives

La modification ne correspond à aucun des autres types de modification administrative

II



B. MODIFICATIONS QUALITATIVES

B.1 SUBSTANCE ACTIVE

B.1.a. Fabrication

B.1.a.1 Changement du fabricant d'une matière première, d'un réactif ou d'une substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication d'une substance active, ou changement du fabricant de la substance active (y compris, le cas échéant, les sites de contrôle de qualité), lorsque le dossier approuvé ne comporte pas de certificat de conformité à la pharmacopée	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Le fabricant proposé fait partie du même groupe pharmaceutique que le fabricant actuel approuvé	IA	1,2,3	1,2,3,4,5,6,7
b) Introduction d'un fabricant de la substance active	II		3,4,5,7,8,9,10,11,12, 13
c) Le fabricant proposé applique une voie de synthèse ou des conditions de fabrication substantiellement différentes, susceptibles de modifier des caractéristiques qualitatives importantes de la substance active, comme le profil d'impuretés qualitatif et/ou quantitatif exigeant une qualification ou des propriétés physico-chimiques ayant un impact sur la biodisponibilité	II		3,4,5,7,8,9,10, 11,12, 13, 14
d) Nouveau fabricant de matière première nécessitant une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST	II		3,4,5,7,8,9,10,11, 12, 13, 15
e) Le changement concerne une substance active biologique ou une matière première, un réactif ou un intermédiaire utilisés dans la fabrication d'un médicament biologique/immunologique	II		3,4,5,7,8,10,11,12, 13, 15, 16 WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic/ vaccines products
f) Changements dans les modalités des tests de contrôle de qualité de la substance active — remplacement ou ajout d'un site d'essai ou de contrôle des lots	IA	2,4	1,5
g) Ajout d'un site de stérilisation pour la substance active, qui utilise une méthode de la pharmacopée	IB		1,2,4,5,8
h) Introduction d'un nouveau site de micronisation	IA	2,5	1,4,5,6
i) Changements dans les modalités des tests de contrôle de qualité d'une substance active biologique : remplacement ou ajout d'un site d'essai/de contrôle des lots recourant notamment à une méthode biologique, immunologique ou immunochimique	II		1,4,5,8,10, 16 WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic/ vaccines products
j) Nouveau site de stockage de la banque de cellules primaires et/ou des banques de cellules de travail	IB		1,5



Conditions

1. Pour les matières premières et les réactifs, les spécifications (y compris les contrôles en cours de fabrication et les méthodes d'analyse de toutes les matières) sont identiques à celles déjà approuvées. Pour les substances intermédiaires et les substances actives, les spécifications (y compris les contrôles en cours de fabrication et les méthodes d'analyse de toutes les matières), la méthode de préparation (y compris la taille des lots) et la voie de synthèse détaillée sont identiques à celles déjà approuvées.
2. La substance active n'est pas une substance biologique/immunologique ou stérile.
3. Lorsque des matières d'origine humaine ou animale sont utilisées dans le procédé, le fabricant ne recourt pas à un nouveau fournisseur nécessitant une évaluation de la sécurité virale.
4. Le transfert de méthode de l'ancien au nouveau site a été effectué avec succès.
5. La spécification de la dimension des particules de la substance active et la méthode d'analyse correspondante restent inchangées

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
2. Une déclaration du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou du fabricant de la substance active, le cas échéant, confirmant que la voie de synthèse (ou, dans le cas de médicaments à base de plantes, s'il y a lieu, la méthode de préparation, l'origine géographique, la production du médicament à base de plantes et la voie de fabrication), les procédures de contrôle de la qualité ainsi que les spécifications de la substance active et de la matière première/du réactif/de la substance intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active (le cas échéant) sont les mêmes que celles déjà approuvées.
3. Une déclaration TSE des matières (ou CEP concernant le risque TSE pour chaque matière)
4. Les données d'analyse des lots (sous forme de tableaux comparatifs) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) de la substance active des fabricants/sites actuels et proposés.
5. Le formulaire de demande de modification doit clairement préciser le fabricant «actuel» et le fabricant «proposé».
6. Une déclaration du pharmacien responsable précisant que le ou les fabricants de la substance active mentionnés dans la demande agissent en conformité avec les lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières.
7. Le cas échéant, un engagement du fabricant de la substance active d'informer le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tout changement dans le procédé de fabrication, les spécifications et les procédures d'essai de la substance active.
8. Preuve que le site proposé est dûment autorisé pour la forme pharmaceutique ou le produit ou l'opération de fabrication concernés, pour les produits importés c'est à dire un certificat de BPF établi au cours des 3 dernières années par l'autorité compétente concernée.
9. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence :
 - Une comparaison des spécifications, des propriétés physicochimiques (notamment la taille des particules, le polymorphisme, la teneur en eau, les tests microbiologiques) et du profil des impuretés de la substance active pour tous les sites de fabrication.
 - Une comparaison des spécifications du produit fini pour tous les sites de fabrication de la substance active.
 - Le profil de dissolution comparatif du produit fini avant et après la modification avec calcul du f2 doit être similaire (au moins 2 lots).
10. Module 2 « qualité » concernant la modification.
11. La validation du procédé de fabrication du produit fini pour 3 lots industriels.
12. Résultats des études de stabilité du produit fini, réalisées dans les conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour 3 lots à l'échelle pilote (3 lots de production pour les médicaments biologiques, sauf justification contraire) ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins 3 mois. L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.
13. Dossier de la substance active (nouveau fabricant)
14. Étude de bioéquivalence
15. Partie sécurité virale pour les produits concernés
16. Étude de comparabilité



B.1.a.2 Changements dans le procédé de fabrication de la substance active	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Changement mineur dans le procédé de fabrication de la substance active	IA	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3
b) Changement dans le procédé de fabrication de la substance active, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament	II		2,3,5,6, 8, 9
c) Le changement concerne une substance biologique/ immunologique ou l'utilisation d'une substance différente dérivée chimiquement dans la fabrication d'une substance biologique/immunologique, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament, et n'est pas lié à un protocole	II		2,3,6, 7, 8, 9 WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic/ vaccines products
d) Le changement concerne un médicament à base de plantes et porte sur l'origine géographique, la voie de fabrication ou la production	II		2,3,6,7, 8
e) Changement mineur de la partie confidentielle d'un dossier de la substance active	IB		1,2,3,4

Conditions

1. Aucune altération du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif ou des propriétés physico-chimiques.
2. La voie de synthèse demeure inchangée, c'est-à-dire que les substances intermédiaires restent les mêmes et qu'il n'y a pas de nouveaux réactifs, catalyseurs ou solvants utilisés dans le procédé. Dans le cas de médicaments à base de plantes, l'origine géographique, la production de la substance végétale et la voie de fabrication restent les mêmes.
3. Les spécifications de la substance active ou des substances intermédiaires restent inchangées.
4. Le changement est entièrement décrit dans la partie ouverte (partie du demandeur) du dossier de la substance active, le cas échéant.
5. La substance active n'est pas une substance biologique/immunologique.
6. Le changement ne concerne pas l'origine géographique, la voie de fabrication ou la production d'un médicament à base de plantes.
7. Le changement ne porte pas sur la partie confidentielle du dossier de la substance active.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (CTD) et du dossier de la substance active approuvée (le cas échéant), y compris une comparaison directe du procédé actuel et du nouveau procédé.
2. Données d'analyse des lots (sous forme de tableaux comparatifs) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) fabriqués selon le procédé actuel et le procédé proposé.
3. Copie des spécifications approuvées de la substance active.
4. Déclaration du titulaire de l'AMM ou du fabricant de la substance active, le cas échéant, selon laquelle il n'y a pas de modification qualitative ou quantitative du profil d'impuretés ou de modification des propriétés physico-chimiques, la voie de synthèse reste la même et les spécifications de la substance active ou des intermédiaires sont inchangées
5. Étude de la bioéquivalence ou justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence.
6. Module 2 « qualité » concernant la modification
7. Dossier de la substance active
8. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (3 lots de production pour les substances biologiques, sauf justification contraire) et sur une période d'au moins trois mois. L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.
9. Étude de comparabilité



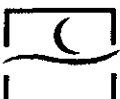
Note:

Concernant B.1.a.2.b, pour les substances actives chimiques, cela concerne les changements importants dans la voie de synthèse ou dans les conditions de fabrication, susceptibles de modifier des caractéristiques qualitatives importantes de la substance active, telles que le profil d'impuretés qualitatif et/ou quantitatif exigeant une qualification ou des propriétés physico-chimiques ayant un impact sur la biodisponibilité.

B.1.a.3 Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) de la substance active ou de la substance intermédiaire utilisée dans le procédé de fabrication de la substance active	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initiale approuvée du lot	IA	1,2,3,4,6,7,8	1,2,5
b) Jusqu'à 10 fois inférieure	IA	1,2,3,4,5	1,2,5
c) La modification nécessite l'évaluation de la comparabilité d'une substance active biologique/immunologique	II		1,6,7 WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic/vaccines products
d) Plus de 10 fois supérieure à la taille initiale approuvée du lot	IB		1,2,3,4
e) L'échelle pour une substance active biologique/immunologique est augmentée/diminuée sans changement de procédé (par exemple duplication d'une ligne)	IB		1,2,3,4

Conditions

1. Les changements dans les méthodes de fabrication résultent uniquement du passage à une échelle supérieure ou inférieure, par exemple de l'utilisation d'équipements de taille différente.
2. Les résultats d'essais portant sur au moins deux lots conformément aux spécifications doivent être disponibles pour la taille de lot proposée.
3. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.
4. Le changement n'altère pas la reproductibilité du procédé.
5. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité
6. Les spécifications de la substance active ou des substances intermédiaires restent inchangées.
7. La substance active n'est pas stérile.
8. La taille du lot n'est pas plus de 10 fois inférieure ou supérieure à la taille de lot prévue au moment de l'octroi de l'AMM ou à celle qui a résulté d'un changement ultérieur non approuvé comme une modification de type IA.



Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
2. Numéros de lot des lots testés ayant la taille de lot proposée.
3. Données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins un lot de production de la substance active ou de la substance intermédiaire (selon le cas), fabriqué selon la taille actuelle approuvée et selon la taille proposée. Les données concernant les deux prochains lots de production complets doivent être communiquées sur demande et déclarées par le titulaire de l'AMM (accompagnées de la proposition d'action corrective) si elles se situent en dehors des limites des spécifications.
4. Copie des spécifications approuvées de la substance active (et de la substance intermédiaire, le cas échéant).
5. Déclaration du titulaire de l'AMM ou du fabricant de la substance active, selon le cas, précisant que les changements dans les méthodes de fabrication résultent uniquement du passage à une échelle supérieure ou inférieure, par exemple de l'utilisation d'équipements de taille différente, et que le changement n'altère pas la reproductibilité du procédé, qu'il n'est pas le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication et n'est pas dû à des préoccupations relatives à la stabilité et, par ailleurs, que les spécifications de la substance active ou des substances intermédiaires restent les mêmes.
6. Module 2 « qualité » concernant la modification
7. Étude de comparabilité

B.1.a.4 Changement dans les essais en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication de la substance active	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication	IA	1,2,3,4	1,2
b) Ajout d'un nouvel essai et de nouvelles limites en cours de fabrication	IA	1,2,5,6	1,2,3,4,6
c) Suppression d'un essai non significatif en cours de fabrication	IA	1,2,7	1,2,5
d) Extension des limites approuvées appliquées en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active	II		1, 2, 4, 6,7
e) Suppression d'un essai en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active	II		1,2, 4, 6,7
f) Ajout ou remplacement d'un essai en cours de fabrication en raison d'un problème de sécurité ou de qualité	IB		1,2,3,4,6



Conditions

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple, nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
6. La nouvelle méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
7. Le paramètre de spécification ne correspond pas à un paramètre critique, par exemple l'un des paramètres suivants : dosage, impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication de la substance active), caractéristiques physiques critiques, comme la dimension des particules, la densité en vrac ou après tassement, essai d'identification, eau, demande de changement de la fréquence du contrôle.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
2. Tableau comparatif des essais en cours de fabrication actuels et proposés.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse non mentionnée dans la pharmacopée et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production (3 lots de production pour les substances biologiques, sauf justification contraire) de la substance active pour tous les paramètres de spécification.
5. Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'AMM ou le fabricant de la substance active, selon le cas, montrant que les essais en cours de fabrication ne sont pas significatifs ou qu'ils sont absolètes.
6. Justification du titulaire de l'AMM ou du fabricant de la substance active, selon le cas, pour les nouvelles limites /le nouvel essai en cours de fabrication/la suppression d'un essai en cours de fabrication.
7. Module 2 « qualité » concernant la modification

B.1.a.5 Changements dans la substance active d'un vaccin saisonnier, pré-pandémique ou pandémique contre la grippe humaine	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Remplacement de la ou des souches d'un vaccin saisonnier, pré-pandémique ou pandémique contre la grippe humaine	II		WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines

B.1.b. Contrôle de la substance active

B.1.b.1 Changement des paramètres de spécification et/ou des limites d'une substance active, d'une matière première, d'une substance intermédiaire ou d'un réactif utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise



a) Resserrement des limites de spécification	IA	1,2,3,4	1,2
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	IA	1,2,5,6,7	1,2,3,4,5,7
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète)	IA	1,2,8	1,2,6
d) Suppression d'un paramètre de spécification susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active et/ou du produit fini	II		1,2,8,9
e) Modification en dehors des limites des spécifications pour la substance active	II		1,2,7,8
f) Extension des limites des spécifications approuvées pour les matières premières/substances intermédiaires, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale de la substance active et/ou du produit fini	II		2,7, 4, 5,8, 10
g) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des substances biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité	IB		1,2,3,4,5,7
h) Lorsqu'il n'existe pas de monographie pour la substance active dans la pharmacopée, remplacement de la spécification interne par une spécification d'une pharmacopée non officielle	IB		1,2,3,4,5,7



Conditions

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple : nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
6. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
7. Quelle que soit la matière, le changement ne concerne pas une impureté génotoxique. S'il concerne la substance active finale (contrairement aux solvants résiduels, qui doivent être en conformité avec les limites ICH), le contrôle d'une nouvelle impureté doit se conformer à la pharmacopée.
8. Le paramètre de spécification ne correspond pas à un paramètre critique, par exemple l'un des paramètres suivants : dosage, impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication de la substance active), caractéristiques physiques critiques, comme la dimension des particules, la densité en vrac ou après tassement, essai d'identification, eau, demande de contrôle non systématique.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production (3 lots de production pour les substances biologiques, sauf justification contraire) de la substance concernée pour tous les paramètres de spécification.
5. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins un lot pilote contenant la substance active satisfaisant aux spécifications actuelles et proposées. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
6. Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'AMM ou le fabricant de la substance active, selon le cas, montrant que le paramètre en cours de fabrication n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
7. Documentation et/ou justification du titulaire de l'AMM ou du fabricant de la substance active, selon le cas, pour le nouveau paramètre de spécification ainsi que les limites.
8. Module 2 « qualité » concernant la modification.
9. Documentation et justification de la suppression proposée.
10. Dossier de la substance active et du produit fini regroupant l'ensemble des parties modifiées



B.I.b.2 Changement dans la procédure d'essai pour la substance active ou une matière première/un réactif/un intermédiaire utilisés dans le procédé de fabrication de la substance active	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai	IA	1,2,3,4	1,2
b) Suppression d'une procédure d'essai pour la substance active ou une matière première/un réactif/un intermédiaire, lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	IA	7	1
c) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) pour un réactif, n'ayant pas d'effet significatif sur la qualité globale de la substance active	IA	1,2,3,5,6	1,2
d) Changement (ou remplacement) concernant une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou concernant une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique	II		1,3, 4 WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic/ vaccines products
e) Autres changements concernant une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout) de la substance active ou d'une matière première/d'un intermédiaire	IB		1,2

Conditions

1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
2. Les limites de la teneur totale en impuretés n'ont pas été modifiées ; aucune nouvelle impureté non qualifiée n'est détectée.
3. La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple : changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
4. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
6. La substance active n'est pas une substance biologique/immunologique.
7. Une procédure d'essai alternative est déjà autorisée pour le paramètre de spécification et cette procédure n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification IA

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), y compris une description de la méthodologie analytique, un résumé des données de validation, des spécifications révisées pour les impuretés (le cas échéant).
2. Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.
3. Module 2 « qualité » concernant la modification
4. Étude de comparabilité



B.I.c. Système de fermeture du contenant

B.I.c.1 Changement dans le conditionnement primaire de la substance active	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Composition qualitative et/ou quantitative	IA	1,2,3	1,2,3,4,5
b) Composition qualitative et/ou quantitative pour les substances actives biologiques ou immunologiques stériles et non congelées	II		1,2,3,4,5,6 WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic/vaccines products
c) Substances actives liquides (non stériles)	IB		1,2,3,4,5

Conditions

1. Le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé pour ce qui est de ses propriétés pertinentes.
2. Les études de stabilité appropriées ont débuté dans des conditions ICH et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués dans au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois.
3. Les substances actives stériles, liquides et biologiques/immunologiques sont exclues.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
2. Données appropriées sur le nouveau conditionnement (par exemple, données comparatives sur la perméabilité à O₂, CO₂, à l'humidité), y compris la confirmation que le matériau satisfait aux exigences pertinentes de la pharmacopée et des directives reconnues à l'échelle internationale sur les matières plastiques et les objets en contact avec des denrées alimentaires.
3. Il convient, le cas échéant, de fournir une preuve qu'il n'existe pas d'interaction entre le contenu et le matériau de conditionnement (par exemple, pas de migration des composants du matériau proposé dans le contenu et pas de perte des composants du produit dans le conditionnement), y compris la confirmation que le matériau satisfait aux exigences pertinentes de la pharmacopée ou des directives reconnues à l'échelle internationale sur les matières plastiques et les objets en contact avec des denrées alimentaires.
4. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (3 lots de production pour les substances biologiques, sauf justification contraire) et sur une période d'au moins trois mois. L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.
5. Comparaison des spécifications actuelles et des spécifications proposées du conditionnement primaire, le cas échéant
6. Module 2 « qualité » concernant la modification



B.I.c.2 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du conditionnement primaire de la substance active	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Resserrement des limites des spécifications	IA	1,2,3,4	1,2
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	IA	1,2,5	1,2,3,4,6
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif	IA	1,2	1,2,5
d) Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification en raison d'un problème de sécurité ou de qualité.	IB		1,2,3,4,6

Conditions

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II), à moins qu'il n'ait été évalué précédemment et adapté dans le cadre d'une mesure de suivi.
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication du matériau de conditionnement ou durant le stockage de la substance active.
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots du conditionnement primaire pour tous les paramètres de spécification.
5. Justification ou évaluation du risque par le titulaire de l'AMM ou le fabricant de la substance active, selon le cas, montrant que le paramètre en cours de fabrication n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
6. Justification du titulaire de l'AMM ou du fabricant de la substance active, selon le cas, pour le nouveau paramètre de spécification ainsi que les limites.



B.I.c.3 Changement dans la procédure d'essai du conditionnement primaire de la substance active	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai	IA	1,2,3	1,2
b) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	IA	1,3,4	1,2
c) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	IA	5	1

Conditions
1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
2. La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple, changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
3. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
4. La substance active/le produit fini n'est pas biologique/immunologique.
5. Il existe encore une procédure d'essai enregistrée pour le paramètre de spécification et cette procédure n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification IA
Documents
1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), y compris une description de la méthodologie analytique et un résumé des données de validation.
2. Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.

B.I.d. Stabilité

B.I.d.1 Changement dans la période de recontrôle/de stockage ou dans les conditions de stockage de la substance active lorsque le dossier approuvé ne contient pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne couvrant la période de recontrôle	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Période de recontrôle/de stockage			
1. Réduction	IA	1	1,2,3
2. Extension de la période de recontrôle sur la base d'une extrapolation des données de stabilité non conformes aux lignes directrices ICH	II		1,2,3,5
3. Extension de la période de stockage d'une substance active biologique/immunologique non conforme à un protocole de stabilité approuvé	II		1,2,3,5
4. Extension ou introduction d'une période de recontrôle/de stockage sur la base de données en temps réel	IB		1,2,3
b) Conditions de stockage			
1. Adoption de conditions de stockage de la substance active plus restrictives	IA	1	1,2,3
2. Changement dans les conditions de stockage de substances actives biologiques ou immunologiques lorsque les études de stabilité n'ont pas été effectuées conformément à un protocole de stabilité actuellement approuvé	II		1, 2,4,5
3. Changement dans les conditions de stockage de la substance active	IB		1,2,3



c) Changement portant sur un protocole de stabilité approuvé	IA	1,2	1,4
Conditions			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité. 2. Le changement ne porte pas sur un élargissement des critères d'acceptation relatifs aux paramètres testés, sur une suppression de paramètres indicatifs de stabilité ou sur une réduction de la fréquence des essais. 			
Documents			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD). Le dossier doit inclure les résultats des études de stabilité appropriées en temps réel, réalisées conformément aux lignes directrices en matière de stabilité applicables, sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (trois lots pour les médicaments biologiques) de la substance active dans le matériau de conditionnement autorisé et couvrant la période de recontrôle/durée de validité requise ou les conditions de stockage requises. 2. Confirmation que les études de stabilité ont été effectuées conformément au protocole actuel approuvé. Les études doivent montrer que les spécifications approuvées en matière de stabilité sont encore respectées. 3. Copie des spécifications approuvées de la substance active. 4. Justification des changements proposés. 5. Module 2 « qualité » concernant la modification 			
Note : La période de recontrôle n'est pas applicable pour une substance active biologique ou immunologique.			

B.II. PRODUIT FINI

B.II.a. Description et composition

B.II.a.1 Changement ou ajout de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages, y compris remplacement ou ajout d'encres utilisées pour le marquage des médicaments	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Changement de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages	IA	1,2,3,4	1
b) Changement des lignes de sécabilité conçues pour une division en parts égales	IB		1,2

Conditions
<ol style="list-style-type: none"> 1. Les spécifications relatives à la libération et à la péremption du produit fini restent inchangées (sauf en ce qui concerne l'apparence). 2. L'encre doit être de qualité alimentaire. 3. Les lignes de sécabilité ne sont pas conçues pour une division en parts égales. 4. Les marquages du produit servant à différencier les dosages ne doivent pas être complètement supprimés.
Documents
<ol style="list-style-type: none"> 1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), y compris un schéma détaillé ou une description écrite de l'apparence actuelle et de la nouvelle apparence, et des informations « produit » révisées, si nécessaire. 2. Résultats des essais appropriés, effectués conformément à la pharmacopée, démontrant l'équivalence au niveau des caractéristiques/du dosage correct.



B.II.a.2 Changement dans la forme ou les dimensions de la forme pharmaceutique	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Comprimés à libération immédiate, capsules, suppositoires ou ovules	IA	1,2,3,4	1
b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée et comprimés sécables destinés à être divisés en parts égales	IB		1,2,3,4

Conditions

1. Le cas échéant, le profil de dissolution du produit reformulé est comparable à l'ancien. S'agissant des médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.
2. Les spécifications relatives à la libération et à la péremption du produit restent inchangées (sauf en ce qui concerne les dimensions).
3. La composition qualitative ou quantitative ainsi que la masse moyenne restent inchangées.
4. La modification ne concerne pas des comprimés sécables destinés à être divisés en parts égales.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), y compris un schéma détaillé de la situation actuelle et de la situation proposée, et informations «produit» révisées, si nécessaire.
2. Données comparatives sur la dissolution pour au moins un lot pilote dans les dimensions actuelles et les dimensions proposées (pas de différences significatives concernant la comparabilité). Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
3. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément à la réglementation en vigueur.
4. Résultats des essais appropriés, effectués conformément à la pharmacopée, démontrant l'équivalence au niveau des caractéristiques/du dosage correct.



B.II.a.3 Changements dans la composition (excipients) du produit fini	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Changements dans les composants du système d'aromatisation ou de coloration			
1. Ajout, suppression ou remplacement	IB	1,2,3,4,5,6,7,9	1, 2, 4, 5
2. Augmentation ou réduction	IB	1, 2, 3, 4	1, 2
b) Autres excipients			
1. Tout ajustement mineur de la composition quantitative du produit fini pour ce qui est des excipients	IB	1,2,4,8,9,10	1, 2, 6
2. Changements qualitatifs ou quantitatifs concernant un ou plusieurs excipients, susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la sécurité, la qualité ou l'efficacité du médicament	II		3,5,6,7,8,9, 10
3. Changement concernant un médicament biologique/immunologique	II		3,4,5,6,9, 10 WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic/vaccines products
4. Tout nouvel excipient impliquant l'utilisation de matières d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation de la sécurité virale et/ou du risque d'EST	II		3,4,5,6, 7,8,9, 10,11
5. Changement étayé par une étude de bioéquivalence	II		3, 4, 5, 6, 7,9 ,10, 12
6. Remplacement d'un seul excipient par un excipient comparable ayant les mêmes caractéristiques fonctionnelles et à un niveau similaire	IB		1,3,4,5,6,7,8



Conditions

1. Il n'y a pas de changement dans les caractéristiques fonctionnelles de la forme pharmaceutique (par exemple : temps de désagrégation, profil de dissolution).
2. Tout ajustement mineur de la préparation en vue de maintenir le poids total doit être effectué à l'aide d'un excipient qui constitue déjà une part importante de la formulation du produit fini.
3. La spécification du produit fini a été actualisée uniquement en ce qui concerne l'apparence/l'odeur/le goût; le cas échéant, suppression d'un test d'identification.
4. Les études de stabilité ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots) et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production ; le demandeur dispose — au moment de la mise en œuvre pour les types IA et au moment de la notification pour les types IB — de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et le profil de stabilité est similaire à la situation actuelle enregistrée. L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.
De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire.
5. Tout nouveau composant proposé doit être conforme aux exigences des directives internationales applicables
6. Les nouveaux composants ne doivent pas contenir de matières d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale
7. Le cas échéant, le changement n'a pas d'incidence sur la différenciation entre les dosages et n'a pas d'impact négatif sur l'acceptabilité du goût pour les formulations pédiatriques.
8. Le profil de dissolution du nouveau médicament, établi sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote, est comparable à l'ancien (pas de différences significatives en termes de comparabilité). Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.
9. Le changement n'est pas la conséquence de problèmes de stabilité et/ou n'entraîne pas de risques potentiels pour la sécurité, notamment en termes de différenciation entre dosages.
10. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.



Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), y compris méthode d'identification de tout colorant nouveau, le cas échéant, et informations « produit » révisées, si nécessaire.
2. Une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.
3. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (trois lots pour les médicaments biologiques) et sur une période d'au moins trois mois. L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.
4. Un certificat de sécurité concernant le risque TSE de tout nouveau composant d'origine animale présentant un risque d'EST (ou CEP concernant le risque TSE)
5. Données démontrant que le nouvel excipient n'interfère pas avec les méthodes d'essai des spécifications du produit fini, le cas échéant.
6. La justification du changement/du choix des excipients etc. doit être apportée au moyen de données scientifiques relatives au développement galénique (y compris, selon le cas, les aspects liés à la stabilité et la préservation antimicrobienne).
7. Pour les formes de dosage solides, données comparatives sur le profil de dissolution pour au moins deux lots à l'échelle pilote du produit fini dans la nouvelle et l'ancienne composition. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
8. Étude de bioéquivalence ou Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence
9. Module 2 « qualité » concernant la modification
10. Partie 3.2.P Produit fini avec l'ensemble des sections modifiées.
11. Partie sécurité virale
12. Étude de bioéquivalence
13. Étude de comparabilité



B.II.a.4 Changement apporté à la masse de l'enrobage des formes de dosage à usage oral ou à la masse des capsules vides	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Formes pharmaceutiques solides à usage oral	IB	1,2,3,4	1,2
b) Formes pharmaceutiques gastro-résistantes, à libération modifiée ou prolongée pour lesquelles l'enrobage est un facteur déterminant du mécanisme de libération	II		3,4, 5, 6, 7, 8, 9

Conditions

1. Le profil de dissolution du nouveau médicament, déterminé sur la base d'au moins deux lots à l'échelle pilote, est comparable à l'ancien. Pour les médicaments à base de plantes, pour lesquels les essais de dissolution peuvent être impossibles à effectuer, le temps de désagrégation du nouveau produit est comparable à l'ancien.
2. L'enrobage n'est pas un facteur critique pour le mécanisme de libération.
3. Les spécifications du produit fini ont été actualisées uniquement en ce qui concerne la masse et les dimensions, le cas échéant.
4. Les études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté avec au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois. L'engagement est fourni pour compléter et dépasser les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD) .
2. Une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.
De plus, des essais de photostabilité doivent être effectués, si nécessaire.
3. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois. L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier
4. La justification du changement doit être apportée au moyen de données scientifiques relatives au développement galénique.
5. Données comparatives sur le profil de dissolution pour au moins deux lots à l'échelle pilote du produit fini avant et après modification. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
6. Étude de bioéquivalence ou justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément à la réglementation en vigueur.
7. Module 2 « qualité » concernant la modification
8. Partie 3.2.P Produit fini avec l'ensemble des sections modifiées
9. Étude de bioéquivalence



	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
B.II.a.5 Suppression du récipient à solvant/diluant dans l'emballage	IB		1,2

Documents

1. Justification de la suppression, y compris informations sur les méthodes alternatives pour obtenir le solvant/ diluant tel que requis pour une utilisation sûre et efficace du médicament.
2. Informations « produit » révisées.

B.II.b Fabrication

B.II.b.1 Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Site de conditionnement secondaire	IA	1,2	1,3,8
b) Site de conditionnement primaire	IB	1,2,3,4,5	1,2,3,4,8,9
c) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire, pour les médicaments biologiques/immunologiques ou pour les formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication complexes	II		2,3,4,5,6,7,8,9,10, 11,12, 13, 14 WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic/ vaccines products
d) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement primaire et secondaire, pour les médicaments non stériles	IB		1,2,3,4,5,6,7,8,9
e) Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement secondaire pour les médicaments stériles (y compris ceux qui sont fabriqués dans des conditions d'asepsie), à l'exclusion des médicaments biologiques/immunologiques	IB		1,2,3,4,5,6,7,8

Conditions

1. Le site est dûment autorisé (à fabriquer la forme pharmaceutique ou le produit concerné).
2. Le site est dûment autorisé (à fabriquer la forme pharmaceutique ou le produit concerné).
3. Le produit en question n'est pas un produit stérile.
4. Le cas échéant, par exemple pour les suspensions et les émulsions, il existe un système de validation ou bien la validation de la production sur le nouveau site a été effectuée avec succès conformément au protocole en vigueur sur au moins trois lots à l'échelle de production.
5. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique



Documents

1. Un certificat de BPF établi au cours des 3 dernières années par l'autorité compétente concernée.
2. Le cas échéant, les numéros de lots, la taille de lot correspondante et la date de fabrication des lots (≥ 3) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués et les données de validation ou le protocole de validation (schéma) seront présentés.
3. Le formulaire de demande de modification doit indiquer clairement le fabricant « actuel » et le fabricant « proposé » du produit fini.
4. Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption, le cas échéant.
5. Données d'analyse des lots sur un lot à l'échelle de production et deux lots à l'échelle pilote simulant le procédé de production (ou deux lots de production) et données comparatives sur les trois derniers lots du site précédent. Les données sur les deux lots de production suivants doivent être disponibles sur demande ou déclarées (accompagnées de la proposition d'action corrective) si les résultats sont en dehors des spécifications.
6. Pour les formulations semi-solides et liquides dans lesquelles la substance active est présente sous une forme non dissoute : données de validation appropriées incluant une imagerie microscopique de la distribution granulométrique et de la morphologie des particules, ou toute autre technique d'imagerie appropriée.
7. Si le nouveau site de fabrication utilise la substance active comme matière première, une déclaration par le pharmacien responsable attestant que la substance active, mentionnée sur l'AMM, est fabriquée conformément aux lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières.
8. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
9. Si le site de fabrication et le site de conditionnement primaire sont différents, les conditions de transport et de stockage en vrac doivent être précisées et validées.
10. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément à la réglementation en vigueur, le cas échéant.
11. Module 2 « qualité » concernant la modification
12. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (3 lots de production pour les médicaments biologiques) et sur une période d'au moins trois mois. L'engagement est fourni pour compléter et dépasser les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier
13. Partie 3.2.P Produit fini avec l'ensemble des sections modifiées
14. Étude de comparabilité

B.II.b.2 Changement des modalités des essais de contrôle de qualité du produit fini	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu les essais/les contrôles des lots	IB	1,2,3	1,2,3
b) Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu les essais/les contrôles des lots pour un médicament biologique/immunologique, les méthodes d'essai appliquées dans ce site étant des méthodes biologiques/immunologiques	II		1,2,3,4,5 WHO Guidelines en procédures and data requirements for changes to approved biotherapeutic/ vaccines products

Conditions

1. Le site est dûment autorisé.
2. Le produit n'est pas un médicament biologique/immunologique.
3. Le transfert des méthodes de l'ancien au nouveau site ou au nouveau laboratoire d'essais a été effectué avec succès.

Documents

1. Un certificat de conformité aux BPF établi au cours des 3 dernières années par l'autorité compétente concernée.
2. Le formulaire de demande de modification doit clairement préciser le fabricant « actuel » et le fabricant « proposé » du produit fini, l'importateur, les sites d'essai/de contrôle des lots et de libération des lots
3. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), y compris les informations « produit » révisées, le cas échéant.
4. Module 2 « qualité » concernant la modification



5. Étude de comparabilité

B.II.b.3 Changement dans le procédé de fabrication du produit fini, y compris d'un intermédiaire utilisé dans la fabrication du produit fini	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Changement mineur dans le procédé de fabrication	IA	1,2,3,4,5,6,7	1,2,3,4,5,6,7,8
b) Changements dans un procédé de fabrication, susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament	II		2,3,4,6,7,9,10, 11
c) Le produit est un médicament biologique ou immunologique et le changement nécessite une évaluation de la comparabilité	II		6,7,9, 10, 11, 12 WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic/vaccines products
d) Introduction d'une méthode non standard de stérilisation terminale	II		7,9, 10, 11
e) Introduction ou augmentation du surdosage utilisé pour la substance active	II		1,4, 6,7,9, 10, 11
f) Changement mineur dans le procédé de fabrication d'une suspension aqueuse buvable	IB		1,2,4,6,7,8

Conditions

1. Aucune modification du profil d'impuretés qualitatif et quantitatif et des propriétés physico-chimiques.
2. Soit le changement concerne une solution buvable/une forme de dosage solide par voie orale à libération immédiate et le médicament concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique ou un médicament à base de plantes ; soit le changement concerne un ou plusieurs paramètres du procédé dont il a été considéré, dans le cadre d'une évaluation précédente, qu'il(s) n'avai(en)t pas de répercussions sur la qualité du produit fini (indépendamment du type du produit ou de la forme de dosage).
3. Le principe de fabrication, incluant les différentes étapes de fabrication, reste le même (par exemple le traitement des substances intermédiaires) et il n'y a aucun changement dans un solvant de fabrication utilisé dans le procédé.
4. Le procédé actuellement enregistré doit être vérifié par des contrôles en cours de fabrication et aucun changement de ces contrôles (extension ou suppression de limites) n'est requis.
5. Les spécifications du produit fini ou des substances intermédiaires restent inchangées.
6. Le nouveau procédé doit aboutir à un produit identique pour ce qui est de tous les aspects liés à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité.
7. Les études de stabilité appropriées, réalisées conformément aux lignes directrices applicables, ont débuté sur au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose de données de stabilité partant sur au moins trois mois. L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), y compris une comparaison directe du procédé actuel et du nouveau procédé.
2. Pour les produits semi-solides et liquides dans lesquels la substance active est présente sous une forme non dissoute : validation appropriée de la modification incluant une imagerie microscopique des particules destinée à rechercher les modifications visibles de morphologie ; données comparatives de la distribution granulométrique obtenues par une méthode appropriée.
3. Pour les formes de dosage solides : données concernant le profil de dissolution d'un lot de production représentatif et données comparatives sur les trois derniers lots fabriqués selon le procédé précédent ; les données concernant



les deux prochains lots de production complets doivent être disponibles sur demande ou déclarées (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors des spécifications. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.

4. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément à la réglementation en vigueur.
5. Pour les modifications d'un ou plusieurs paramètres du procédé dont il a été considéré qu'elles n'avaient pas de répercussions sur la qualité du produit fini : déclaration à cet effet, résultant de l'évaluation des risques approuvée précédemment.
6. Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption.
7. Les données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins un lot fabriqué selon le procédé actuel approuvé et selon le procédé proposé. Les données concernant les deux prochains lots de production complets doivent être communiquées sur demande et déclarées par le titulaire de l'AMM (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors des spécifications.
8. Déclaration que les études de stabilité appropriées ont débuté dans des conditions ICH selon le cas (avec indication des numéros de lots concernés) et que les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués pour au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production, que le demandeur dispose, au moment de la notification, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois et que le profil de stabilité est similaire à la situation actuelle enregistrée. L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.
9. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (3 lots de production pour les médicaments biologiques) et sur une période d'au moins trois mois. L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.
10. Module 2 « qualité » concernant la modification
11. Partie 3.2.P Produit fini avec l'ensemble des sections modifiées.
12. Étude de comparabilité

B.II.b.4 Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) du produit fini	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initialement approuvée du lot	IA	1,2,3,4,5,7	1,4
b) Jusqu'à dix fois inférieure	IA	1,2,3,4,5,6	1,4
c) Le changement nécessite l'évaluation de la comparabilité d'un médicament biologique/immunologique ou bien le changement de la taille du lot nécessite une nouvelle étude de bioéquivalence	II		8,9, 10, 11 WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biopharmaceutical/vaccine products
d) Le changement concerne toutes les autres formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication complexes	II		2,3,5,6,7,8,11, 12
e) Taille plus de 10 fois supérieure à la taille initialement approuvée du lot pour les formes pharmaceutiques (orales) à libération immédiate	IB		1,2,3,4,5,6
f) L'échelle pour un médicament biologique ou immunologique est augmentée/diminuée sans changement du procédé (par exemple duplication d'une ligne)	IB		1,2,3,4,5,6

Conditions

1. Le changement n'altère pas la reproductibilité et/ou la consistance du produit.
2. Le changement concerne des formes pharmaceutiques orales conventionnelles à libération immédiate ou des formes pharmaceutiques à base de liquides non stériles.
3. Tout changement concernant la méthode de fabrication et/ou les contrôles en cours de fabrication doit résulter uniquement d'un changement de la taille du lot (par exemple, de l'utilisation d'équipements de taille différente).



4. Il existe un schéma de validation ou bien la validation de la fabrication a été effectuée avec succès selon le protocole en vigueur sur au moins trois lots de la nouvelle taille proposée, conformément aux lignes directrices applicables.
5. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.
6. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.
7. La taille du lot n'est pas plus de 10 fois inférieure ou supérieure à la taille de lot prévue au moment de l'octroi de l'AMM ou à celle qui a résulté d'un changement ultérieur non approuvé comme une modification de type IA.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
2. Les données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins un lot de production fabriqué selon la taille actuelle approuvée et selon la taille proposée. Les données concernant les deux prochains lots de production complets doivent être communiquées sur demande et déclarées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors des spécifications.
3. Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption.
4. Le cas échéant, les numéros de lots, la taille de lot correspondante et la date de fabrication des lots (≥ 3) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués, ou bien le protocole de validation (schéma) sera présenté.
5. Les résultats de la validation doivent être fournis.
6. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (3 lots pour les médicaments biologiques) et sur une période d'au moins trois mois; L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.
Pour les médicaments biologiques/immunologiques : une déclaration selon laquelle une évaluation de la comparabilité n'est pas requise.
7. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément à la réglementation en vigueur.
8. Module 2 « qualité » concernant la modification
9. Étude de bioéquivalence pour les produits concernés
10. Étude de comparabilité pour les produits concernés
11. Partie 3.2.P Produit fini avec l'ensemble des sections modifiées.
12. Pour les formes de dosage solides : données concernant le profil de dissolution d'un lot de production représentatif et données comparatives sur les trois derniers lots fabriqués avant modification ; les données concernant les deux prochains lots de production complets doivent être disponibles sur demande ou déclarées (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors des spécifications. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.

B.II.b.5 Changement dans les essais en cours de fabrication ou dans les limites appliquées durant la fabrication du produit fini	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Resserrement des limites appliquées en cours de fabrication	IA	1,2,3,4	1,2
b) Ajout d'un ou plusieurs nouveaux essais et de nouvelles limites	IA	1,2,5,6	1,2,3,4,5,7
c) Suppression d'un essai non significatif en cours de fabrication	IA	1,2,7	1,2,6
d) Suppression d'un essai en cours de fabrication, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini	II		2, 4,5, 8,9,10
e) Extension des limites de contrôle en cours de fabrication approuvées, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini	II		2, 4,5,7, 8,9,10
f) Ajout ou remplacement d'un essai en cours de fabrication en raison d'un problème de sécurité ou de qualité	IB		1,2,3,4,5,7

Conditions



1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple : nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
6. La nouvelle méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
7. L'essai en cours de fabrication ne porte pas sur le contrôle d'un paramètre critique, par exemple : dosage, impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication), caractéristiques physiques critiques (dimension des particules, densité en vrac, densité après tassement...), essai d'identification (à moins qu'un contrôle alternatif adéquat n'existe déjà), contrôle microbiologique (sauf s'il n'est pas requis pour cette forme spécifique de dosage)

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
2. Tableau comparatif des limites et des essais en cours de fabrication actuels et proposés.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production du produit fini (3 lots de production pour les médicaments biologiques, sauf justification contraire) pour tous les paramètres de spécification.
5. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini sur au moins un lot pilote fabriqué sur la base des essais en cours de fabrication actuels et nouveaux. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
6. Justification ou évaluation des risques montrant que l'essai en cours de fabrication n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
7. Justification des nouvelles limites et des nouveaux essais en cours de fabrication.
8. Justification de la suppression d'un essai ou de l'extension des limites de contrôle.
9. Module 2 « qualité » concernant la modification.
10. Partie 3.2.P Produit fini avec l'ensemble des sections modifiées.

B.II.c. Contrôle des excipients

B.II.c.1 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites d'un excipient	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Resserrement des limites de spécification	IA	1,2,3,4	1,2
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	IA	1,2,5,6,7	1,2,3,4,6,8
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif	IA	1,2,8	1,2,7
d) Changement en dehors des limites de spécifications approuvées	II		1,2,4,5,6,8,9
e) Suppression d'un paramètre de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini	II		1,2,6,9,10
f) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des produits biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité	IB		1,2,3,4,5,6,8
g) Lorsqu'il n'existe pas de monographie dans la pharmacopée pour l'excipient, remplacement de la spécification interne par une spécification d'une pharmacopée non officielle	IB		1,2,3,4,5,6,8



Conditions

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple: nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure d'essai reste la même au les changements qui y sont appartés sont mineurs.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
6. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
7. La modification ne concerne pas une impureté génotoxique.
8. Le paramètre de spécification ne concerne pas le contrôle d'un paramètre critique, par exemple : impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication de l'excipient), caractéristiques physiques critiques (dimension des particules, densité en vrac, densité après tassement...), essai d'identification (à moins qu'un contrôle alternatif adéquat n'existe déjà), contrôle microbiologique (sauf s'il n'est pas requis pour cette forme spécifique de dosage)

Documents

1. Version modifiée de la, ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production (3 lots de production pour les excipients biologiques) de l'excipient pour tous les paramètres de spécification.
5. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins un lot pilote contenant l'excipient satisfaisant aux spécifications actuelles et proposées. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
6. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément à la réglementation en vigueur.
7. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif au qu'il est absolète.
8. Justification du nouveau paramètre de spécification et des limites.
9. Module 2 « qualité » concernant la modification.
10. Justification de la suppression proposée.

B.II.c.2 Changement dans la procédure d'essai pour un excipient	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée	IA	1,2,3,4	1,2
b) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	IA	5	1
c) Changement important ou remplacement d'une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou d'une méthode utilisant un réactif biologique	II		1,3,4, 5 WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic/ vaccines products
d) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	IB		1,2

Conditions

1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.



2. Les limites de la teneur totale en impuretés n'ont pas été modifiées ; aucune nouvelle impureté non qualifiée n'est détectée.
3. La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
4. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
5. Une procédure d'essai alternative est déjà autorisée pour le paramètre de spécification et cette procédure n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification IA

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), y compris une description de la méthodologie analytique, un résumé des données de validation, des spécifications révisées pour les impuretés (s'il y a lieu).
2. Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.
3. Module 2 « qualité » concernant la modification.
4. Justification du changement proposé.
5. Étude de comparabilité.

B.II.c.3 Changement de la source d'un excipient ou d'un réactif présentant un risque d'EST	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Remplacement d'une matière présentant un risque d'EST par une matière végétale ou de synthèse			
1. Pour les excipients ou les réactifs non utilisés dans la fabrication d'une substance active biologique/immunologique ou dans un médicament biologique/immunologique	IA	1	1
2. Pour les excipients ou les réactifs utilisés dans la fabrication d'une substance active biologique/immunologique ou dans un médicament biologique/immunologique	IB		1, 2

Conditions

1. Les spécifications relatives à l'excipient, à la libération du produit fini et à la péremption restent inchangées.

Documents

1. Déclaration du fabricant ou du titulaire de l'AMM de la matière attestant que celle-ci est purement d'origine végétale ou synthétique.
2. Étude de l'équivalence des matières, de l'impact sur la production de la matière finale et de l'impact sur le comportement du produit fini (par exemple, caractéristiques de dissolution).

B.II.c.4 Changement dans la synthèse ou l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée (si le dossier en contient une description) ou d'un nouvel excipient	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Changement mineur dans la synthèse ou l'extraction d'un excipient ne figurant pas dans la pharmacopée ou d'un nouvel excipient	IA	1,2	1,2,3,4
b) L'excipient est une substance biologique ou immunologique.	II		L'excipient doit être conforme aux exigences des directives internationales applicables

Conditions

1. La voie de synthèse et les spécifications sont identiques et il n'y a pas de changement dans le profil d'impuretés qualitatif et quantitatif (à l'exclusion des solvants résiduels, à condition qu'ils soient contrôlés conformément aux limites ICH), ni dans les propriétés physico-chimiques.



2. Les adjuvants sont exclus.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
2. Les données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins deux lots (échelle pilote minimale) de l'excipient fabriqué selon l'ancien et le nouveau procédé.
3. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins deux lots (échelle pilote minimale). Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
4. Copie des spécifications approuvées et nouvelles (le cas échéant) de l'excipient.

B.II.d. Contrôle du produit fini

B.II.d.1 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du produit fini	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Resserrement des limites de spécification	IA	1,2,3,4	1,2
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	IA	1,2,5,6,7	1,2,3,4,5,7
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple suppression d'un paramètre tel que l'odeur, le goût ou l'essai d'identification d'une matière colorante ou aromatisante)	IA	1,2,9	1,2,6
d) Changement en dehors des limites de spécifications approuvées	II		1,2,4,5,7,9
e) Suppression d'un paramètre de spécification, susceptible d'avoir un effet significatif sur la qualité globale du produit fini	II		1,2,9,10
f) Ajout ou remplacement (à l'exclusion des produits biologiques ou immunologiques) d'un paramètre de spécification, avec la méthode d'essai correspondante, en raison d'un problème de sécurité ou de qualité	IB		1,2,3,4,5,7
g) Actualisation du dossier en vue de se conformer aux dispositions d'une monographie générale actualisée de la pharmacopée pour le produit fini	IA	1,2,3,4,7,8	1,2

Conditions

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II), à moins que la documentation à l'appui n'ait déjà été évaluée et approuvée dans le cadre d'une autre procédure.
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication (par exemple: nouvelle impureté non qualifiée, changement dans les limites de la teneur totale en impuretés).
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
6. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique, immunologique ou immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique pour une substance active biologique.
7. La modification ne concerne pas une impureté (y compris génotoxique) ou une dissolution.
8. Le changement concerne l'actualisation des limites applicables au contrôle microbien en vue de se conformer à la pharmacopée en vigueur ;
9. Le paramètre de spécification ou la proposition concernant la forme de dosage spécifique ne porte pas sur un paramètre critique, par exemple: dosage, impuretés (sauf s'il peut être exclu qu'un solvant particulier soit utilisé dans la fabrication du produit fini), caractéristiques physiques critiques (dureté ou friabilité pour les comprimés non enrobés, dimensions...), un essai requis pour la forme de dosage concernée conformément aux prescriptions générales de la pharmacopée, toute demande d'essais non systématiques.



Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots de production du produit fini (3 lots de production pour les médicaments biologiques, sauf justification contraire) pour tous les paramètres de spécification.
5. Le cas échéant, données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini pour au moins un lot pilote satisfaisant aux spécifications actuelles et proposées. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
6. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est obsolète.
7. Justification du nouveau paramètre de spécification et des limites.
8. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément à la réglementation en vigueur.
9. Module 2 « qualité » concernant la modification.
10. Documentation et justification de la suppression proposée.

B.II.d.2 Changement dans la procédure d'essai du produit fini	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée	IA	1,2,3,4	1,2
b) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une méthode alternative est déjà autorisée	IA	4	1
c) Changement important (ou remplacement) concernant une méthode d'essai biologique/immunologique/immunochimique ou une méthode utilisant un réactif biologique ou remplacement d'une préparation de référence biologique non couverte par un protocole approuvé	II		1,3,4
d) Autres changements concernant une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	IB		1,2
e) Actualisation de la procédure d'essai en vue de se conformer à la monographie générale actualisée de la pharmacopée	IA	2,3,4,5	1
f) Pour attester la conformité avec la pharmacopée et supprimer la référence à la méthode d'essai interne obsolète ainsi que le numéro de cette méthode	IA	2,3,4,5	1

Conditions

1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
2. Les limites de la teneur totale en impuretés n'ont pas été modifiées ; aucune nouvelle impureté non qualifiée n'est détectée.
3. La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple, changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
4. La méthode d'essai n'est pas une méthode biologique/immunologique/immunochimique ni une méthode utilisant un réactif biologique (n'inclut pas les méthodes microbiologiques standard figurant dans la pharmacopée).
5. La procédure d'essai enregistrée fait déjà référence à la monographie générale de la pharmacopée ; les changements sont mineurs par leur nature et nécessitent une actualisation du dossier technique.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), y compris une description de la méthodologie analytique, un résumé des données de validation, des spécifications révisées pour les impuretés (le cas échéant).
2. Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents ; cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai
3. Module 2 « qualité » concernant la modification.
4. Documentation et justification de la modification proposée.

B.II.d.3 Modifications liées à l'introduction de la libération en temps réel ou de la libération paramétrique dans la fabrication du produit fini	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
	II		1,2,3 Règles de Bannes pratiques de fabrication

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
2. Module 2 « qualité » concernant la modification.
3. Documentation et justification de la modification proposée.

B.II.e. Système de fermeture du contenant

B.II.e.1 Changement dans le conditionnement primaire du produit fini	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Composition qualitative et quantitative			
1. Formes pharmaceutiques solides	IB	1,2,3	1,2,3,4,6
2. Formes pharmaceutiques semi-solides et liquides non stériles	IB		1,2,3,5,6
3. Médicaments stériles et médicaments biologiques ou immunologiques	II		1,2,3,5,6,7, 8 WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic/ vaccines products
4. Le changement concerne un conditionnement moins protecteur associé à des modifications dans les conditions de stockage et/ou une réduction de la durée de conservation	II		1,2,3,5,6,7
b) Changement de type de contenant			
1. Formes pharmaceutiques solides, semi-solides ou liquides non stériles	IB		1,2,3,5,6
2. Médicaments stériles et médicaments biologiques ou immunologiques	II		1, 2,3,5,6,7, 8 WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic/ vaccines products



Conditions

1. Le changement concerne uniquement le même type de conditionnement/de contenant (par exemple, passage d'un blister à un autre blister).
2. Le matériau de conditionnement proposé doit être au moins équivalent au matériau approuvé pour ce qui est de ses propriétés pertinentes.
3. Les études de stabilité appropriées ont débuté dans des conditions ICH et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués dans au moins deux lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et le demandeur dispose, au moment de la mise en œuvre, de données de stabilité satisfaisantes portant sur au moins trois mois. Toutefois, si le conditionnement proposé est plus résistant que le conditionnement existant (par exemple, un blister plus épais), il n'est pas nécessaire que les données de stabilité sur trois mois soient déjà disponibles. Ces études devront être finalisées et les données seront communiquées immédiatement au ministère de la santé (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), y compris les informations « produit » révisées, le cas échéant.
2. Données appropriées sur le nouveau conditionnement (par exemple, données comparatives sur la perméabilité à O₂, CO₂, à l'humidité).
3. Il convient, le cas échéant, de fournir une preuve qu'il n'existe pas d'interaction entre le contenu et le matériau de conditionnement (par exemple pas de migration des composants du matériau proposé dans le contenu et pas de perte de composants du produit dans le conditionnement), y compris la confirmation que le matériau satisfait aux exigences de la pharmacopée.
4. Une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait, au moment de la mise en œuvre, des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. L'engagement est fourni pour compléter et dépasser les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.
5. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins deux lots (3 lots de production pour les médicaments biologiques) à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois. L'engagement est fourni pour compléter et dépasser les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.
6. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées concernant le conditionnement primaire, le cas échéant.
7. Module 2 « qualité » concernant la modification
8. Étude de comparabilité

B.II.e.2 Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du conditionnement primaire du produit fini	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Resserrement des limites de spécification	IA	1,2,3,4	1,2
b) Ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante	IA	1,2,5	1,2,3,4,6
c) Suppression d'un paramètre de spécification non significatif (par exemple, suppression d'un paramètre obsolète)	IA	1,2	1,2,5
d) Ajout ou remplacement d'un paramètre de spécification en raison d'un problème de sécurité ou de qualité	IB		1,2,3,4,6

Conditions

1. Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (par exemple au cours de la procédure de demande d'AMM ou d'une procédure de modification de type II).
2. Le changement ne résulte pas d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication.
3. Tout changement doit rester dans le cadre des limites actuelles approuvées.
4. La procédure d'essai reste la même ou les changements qui y sont apportés sont mineurs.
5. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Précisions sur toute nouvelle méthode d'analyse et données de validation, le cas échéant.
4. Données d'analyse des lots sur deux lots du conditionnement primaire pour tous les paramètres de spécification.
5. Justification ou évaluation des risques montrant que le paramètre n'est pas significatif ou qu'il est absolète.
6. Justification du nouveau paramètre de spécification et des limites.

B.II.e.3 Changement dans la procédure d'essai pour le conditionnement primaire du produit fini	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée	IA	1,2,3	1,2
b) Autres changements dans une procédure d'essai (y compris remplacement ou ajout)	IA	1,3,4	1,2
c) Suppression d'une procédure d'essai lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée	IA	5	1

Conditions

1. Des études de validation appropriées ont été réalisées conformément aux lignes directrices applicables et montrent que la procédure d'essai actualisée est au moins équivalente à l'ancienne.
2. La méthode d'analyse doit rester la même (par exemple, changement dans la longueur d'une colonne ou la température, mais pas dans le type de colonne ou la méthode).
3. La nouvelle méthode d'essai ne recourt pas à une technique non standard inédite ou à une technique standard utilisée de manière inédite.
4. La substance active ou le produit fini n'est pas biologique/immunologique.
5. Une procédure d'essai alternative est déjà autorisée pour le paramètre de spécification et cette procédure n'a pas été ajoutée par le biais d'une notification IA.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), y compris une description de la méthodologie analytique et un résumé des données de validation.
2. Résultats comparatifs de la validation ou, si cela se justifie, résultats d'une analyse comparative montrant que l'essai actuel et l'essai proposé sont équivalents. Cette exigence ne s'applique pas en cas d'ajout d'une nouvelle procédure d'essai.

B.II.e.4 Changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou de la fermeture (conditionnement primaire)	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Médicaments non stériles	IA	1,2,3	1,2,3



b) Le changement de la forme ou des dimensions concerne un élément fondamental du matériau de conditionnement, ce qui peut avoir des répercussions significatives sur le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini	II		1,2, 4, 5
c) Médicaments stériles	IB		1, 2, 3

Conditions

1. Pas de changement dans la composition qualitative ou quantitative du contenant.
2. Le changement ne concerne pas un élément fondamental du matériau de conditionnement affectant le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini.
3. En cas de modification de l'espace libre (head space) ou du rapport surface/volume, des études de stabilité réalisées conformément aux lignes directrices applicables ont débuté et les paramètres de stabilité pertinents ont été évalués sur au moins deux lots à l'échelle pilote (trois lots pour les médicaments biologiques ou immunologiques) ou à l'échelle de production; en outre, le demandeur dispose de données de stabilité portant sur au moins trois mois (six mois pour les médicaments biologiques ou immunologiques). L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), y compris description, schéma détaillé et composition du contenant ou du matériau de fermeture, ainsi que les informations «produit» révisées, si besoin est.
2. Des études de revalidation ont été réalisées dans le cas de produits stériles stérilisés en fin de procédé. Les numéros des lots utilisés dans les études de revalidation doivent être indiqués le cas échéant.
3. En cas de modification de l'espace libre (head space) ou du rapport surface/volume, une déclaration que les études de stabilité requises ont débuté dans des conditions ICH (avec indication des numéros de lots concernés) et, le cas échéant, que le demandeur disposait — au moment de la mise en œuvre pour une notification de type IA et au moment de la soumission pour une notification de type IB — des données satisfaisantes minimales requises sur la stabilité, et que les données disponibles n'indiquaient pas de problème. L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier
4. Résultats des études de stabilité du produit fini, réalisées dans les conditions ICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour 3 lots à l'échelle pilote ou à l'échelle de production (3 lots pour les médicaments biologiques) et sur une période d'au moins 3 mois. L'engagement est fourni pour compléter et déposer les résultats des études de stabilité jusqu'à la durée de validité approuvée avec échéancier.
5. Module 2 « qualité » concernant la modification

B.II.e.5 Changement du nombre d'unités (comprimés, ampoules, etc.) dans un emballage pour remplacement d'une présentation d'un médicament par une autre présentation	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
1. Modification dans les limites des tailles d'emballage actuellement approuvées	IB	1,2	1,3
2. Modification en dehors des limites des tailles d'emballage actuellement approuvées	IB		1,2,3

Conditions

1. La nouvelle taille d'emballage doit correspondre à la posologie et à la durée de traitement telles qu'approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.
2. Le matériau de conditionnement primaire reste le même.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le CTD), y compris les informations «produit» révisées, si besoin est.
2. Justification de la taille d'emballage nouvelle/restante, indiquant que la taille nouvelle/restante est compatible avec la posologie et la durée de traitement, telles qu'approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit.



3. Déclaration selon laquelle des études de stabilité seront menées conformément aux lignes directrices applicables pour les produits dont les paramètres de stabilité risquent d'être affectés. Données à déclarer (accompagnées de la proposition d'action corrective) uniquement si elles sont en dehors des spécifications.

B.II.e.6 Changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini [par exemple couleur du bouchon amovible, anneaux de code couleur sur les ampoules, protecteur d'aiguille (utilisation d'un plastique différent)]	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Changement qui a une incidence sur les informations « produit »	IA	1	1
b) Changement qui n'a pas d'incidence sur les informations « produit »	IA	1	1

Conditions

1. Le changement ne concerne pas un élément du matériau de conditionnement qui a une incidence sur le mode de dispensation, l'utilisation, la sécurité ou la stabilité du produit fini.

Documents

2. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), y compris les informations «produit» révisées, le cas échéant.

B.II.e.7 Changement de fournisseur d'éléments ou de dispositifs de conditionnement (lorsqu'il est mentionné dans le dossier)	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Suppression d'un fournisseur	IA	1	1
b) Remplacement ou ajout d'un fournisseur	IA	1,2,3,4	1,2,3
c) Tout changement concernant des fournisseurs de chambres d'inhalation pour les aérosols-doseurs	II		1,2,3,4, 5

Conditions

1. Aucun élément ou dispositif de conditionnement n'est supprimé.
 2. La composition qualitative et quantitative des éléments/dispositifs de conditionnement et les spécifications de conception restent les mêmes.
 3. Les spécifications et la méthode du contrôle de qualité sont au moins équivalentes.
 4. La méthode et les conditions de stérilisation (le cas échéant) restent identiques

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
 2. Preuve du marquage « CE » pour les dispositifs destinés aux médicaments à usage humain.
 3. Le cas échéant, tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
 4. Module 2 « qualité » concernant la modification
 5. Documents prouvant que :
 - Aucun élément ou dispositif de conditionnement n'est supprimé ;
 - La composition qualitative et quantitative des éléments/dispositifs de conditionnement et les spécifications de conception restent les mêmes.
 - La chambre d'inhalation pour les aérosols-doseurs proposée doit délivrer précisément la dose requise pour le produit concerné conformément à la posologie approuvée.

B.II.f) Stabilité

B.II.f.1 Changement de la durée de conservation ou des conditions de stockage du produit fini	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
---	-------------------	----------------------	-----------------------



a) Réduction de la durée de conservation du produit fini			
1. Tel que conditionné pour la vente (sur la base de données en temps réel)	IB	1	1,2,3
2. Après la première ouverture (sur la base de données en temps réel)	IB	1	1,2,3
3. Après dilution ou reconstitution (sur la base de données en temps réel)	IB	1	1,2,3
b) Extension de la durée de conservation du produit fini			
1. Tel que conditionné pour la vente (sur la base de données en temps réel)	IB		1,2,3
2. Après la première ouverture (sur la base de données en temps réel)	IB		1,2,3
3. Après dilution ou reconstitution (sur la base de données en temps réel)	IB		1,2,3
4. Extension de la durée de conservation fondée sur l'extrapolation de données sur la stabilité qui ne sont pas en conformité avec les lignes directrices ICH(*)	II		1,2,3,4,5
5. Extension de la durée de conservation d'un médicament biologique ou immunologique conformément à un protocole de stabilité approuvé	IB		1,2,3
c) Changement des conditions de stockage des médicaments biologiques, lorsque les études de stabilité n'ont pas été effectuées en conformité avec un protocole de stabilité approuvé	II		1, 2,3,4,5, 6 WHO Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotechnological products
d) Changement des conditions de stockage du produit fini ou du produit dilué/reconstitué	IB		1,2,3
e) Changement portant sur un protocole de stabilité approuvé	IA	1,2	1,4

Conditions

1. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.
2. Le changement ne concerne pas un élargissement des critères d'acceptation pour les paramètres testés, une suppression de paramètres indicatifs de stabilité ou une réduction de la fréquence des essais.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD). Doivent y figurer les résultats des études de stabilité appropriées en temps réel réalisées conformément aux lignes directrices applicables en matière de stabilité sur au moins deux lots à l'échelle pilote (1) ou à l'échelle industrielle (3 lots pour les médicaments biologiques) du produit fini dans le matériau de conditionnement autorisé et/ou après la première ouverture ou reconstitution, selon les besoins; le cas échéant, il faudra inclure les résultats d'essais microbiologiques appropriés.
2. Informations « produit » révisées.
3. Copie de la spécification approuvée relative à la péremption du produit fini et, le cas échéant, des spécifications concernant le produit après dilution/reconstitution ou première ouverture.
4. Documentation et justification du ou des changements proposés.
5. Module 2 « qualité » concernant la modification
6. Étude de comparabilité

(*) Note:

L'extrapolation ne s'applique pas aux médicaments biologiques/immunologiques.



(1) Des lots à l'échelle pilote peuvent être acceptés moyennant l'engagement de vérifier la durée de conservation sur les lots à l'échelle de production.

B.III CEP/TSE/MONOGRAPHIES

B.III.1 Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne, nouveau ou actualisé, ou suppression d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
Pour une substance active Pour une matière première/un réactif/une substance intermédiaire utilisé(e) dans le procédé de fabrication de la substance active Pour un excipient			
a) Certificat de conformité à la monographie correspondante de la pharmacopée européenne			
1. Nouveau certificat présenté par un fabricant déjà approuvé	IA	1,2,3,4,5,6,9	1,2,3,4,5
2. Certificat actualisé présenté par un fabricant déjà approuvé	IA	1,2,3,4,6	1,2,3,4,5
3. Nouveau certificat présenté par un nouveau fabricant (remplacement ou ajout)	IB	1,2,3,4,5,6,9	1,2,3,4,5
4. Suppression de certificats (lorsqu'il existe plusieurs certificats pour une matière)	IA	8	3
5. Nouveau certificat pour une substance active non stérile destinée à être utilisée dans un médicament stérile, lorsque de l'eau est utilisée dans les dernières étapes de la synthèse et que la matière n'est pas déclarée exempte d'endotoxines	IB		1,2,3,4,5,6
b) Certificat de conformité à la pharmacopée européenne relatif au risque d'EST pour une substance active/une matière première/un réactif/un intermédiaire/un excipient			
1. Nouveau certificat pour une substance active, présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé	IA	3, 5, 9	1,2,3,4,5
2. Nouveau certificat pour une matière première, un réactif, un intermédiaire ou un excipient, présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé	IA	3,7	1,2,3,4,5
3. Certificat actualisé présenté par un fabricant déjà approuvé	IA	7	1,2,3,4,5
4. Suppression de certificats (lorsqu'il existe plusieurs certificats pour une matière)	IA	8	3
5. Certificat nouveau ou actualisé présenté par un nouveau fabricant ou un fabricant déjà approuvé utilisant des matières d'origine humaine ou animale pour lesquelles une évaluation des risques quant à une éventuelle contamination par des agents adventices est requise.	II		1,2,3,5,7,8,9

Conditions

1. Les spécifications relatives à la libération du produit fini et à la péremption restent inchangées.
2. Les éventuelles spécifications additionnelles (à la pharmacopée européenne) restent inchangées (resserrement exclu) pour les impuretés (à l'exclusion des solvants résiduels, à condition qu'ils soient en conformité avec les exigences ICH et pour les exigences spécifiques au produit (par exemple : profil granulométrique, forme polymorphe), le cas échéant.



3. Le procédé de fabrication de la substance active, de la matière première, du réactif ou de l'intermédiaire n'implique pas l'utilisation de matières d'origine humaine ou animale nécessitant une évaluation en matière de sécurité virale.
4. Pour la substance active uniquement, l'essai est effectué immédiatement avant l'utilisation, si le certificat de conformité à la pharmacopée européenne n'inclut pas de période de recontrôle ou si les données justifiant une période de recontrôle ne figurent pas déjà dans le dossier.
5. La substance active/la matière première/le réactif/l'intermédiaire/l'excipient n'est pas stérile.
6. Pour les substances actives végétales : la voie de fabrication, la forme physique, le solvant d'extraction et le ratio drogue/extrait doivent rester inchangés.
7. Si de la gélatine fabriquée à partir d'as doit être utilisée dans un médicament à usage parentéral, elle doit uniquement être fabriquée en conformité avec les exigences du pays concerné.
8. Il reste au moins un fabricant de la même substance dans le dossier.
9. Si la substance active n'est pas stérile mais doit être utilisée dans un médicament stérile, alors, selon le certificat de conformité, il ne doit pas être utilisé d'eau dans les dernières étapes de la synthèse ; si de l'eau est utilisée, la substance active doit être déclarée exempte d'endotoxines bactériennes.

Documents

1. Copie du certificat de conformité à la pharmacopée européenne actuel (actualisé).
2. En cas d'ajout d'un site de fabrication, le formulaire de demande de modification doit clairement faire apparaître les fabricants «actuel(s)» et «proposé(s)»,
3. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (présentées dans le format CTD).
4. Une déclaration TSE des matières (ou CEP concernant le risque TSE pour chaque matière).
5. Le cas échéant, pour une substance active : déclaration du pharmacien responsable précisant que le ou les fabricants de la substance active mentionnés dans la demande agissent en conformité avec les lignes directrices détaillées sur les bonnes pratiques de fabrication des matières premières.
Pour la fabrication de substances intermédiaires, une déclaration du pharmacien responsable est également requise ; en revanche, en cas d'actualisation des certificats pour les substances actives et intermédiaires, la déclaration du pharmacien responsable n'est exigée que si les sites de fabrication effectivement répertoriés ont fait l'objet d'un changement par rapport à la version du certificat précédemment enregistrée.
6. Preuves appropriées de la conformité de l'eau utilisée dans les dernières étapes de la synthèse de la substance active avec les exigences correspondantes concernant la qualité de l'eau à usage pharmaceutique.
7. Justification de la non-soumission d'une nouvelle étude de bioéquivalence conformément à la réglementation en vigueur.
8. Module 2 « qualité » concernant la modification
9. Partie Sécurité virale

B.III.2 Changement en vue de se conformer à la pharmacopée	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Changement de la (des) spécification(s) d'une substance ne figurant pas auparavant dans la pharmacopée en vue de se conformer à celle-ci			
1. Substance active	IA	1,2,3,4,5	1,2,3,4
2. Excipient/matière première de la substance active	IA	1,2,4	1,2,3,4
b) Changement en vue de se conformer à une mise à jour de la monographie applicable de la pharmacopée	IA	1,2,4,5	1,2,3,4
c) Changement de spécifications en vue de conformer à la pharmacopée	IA	1,4,5	1,2,3,4

Conditions



1. Le changement a lieu exclusivement pour se mettre en totale conformité avec la pharmacopée. Tous les essais prévus dans la spécification (à l'exception d'éventuels essais supplémentaires) doivent être conformes à la norme de la pharmacopée après la modification.
2. Les spécifications complémentaires à la pharmacopée restent inchangées pour les propriétés spécifiques du produit (par exemple : profil granulométrique, forme polymorphique, biodosages ou agrégats).
3. Aucun changement significatif du profil d'impureté qualitatif et quantitatif, à moins que les spécifications ne soient durcies.
4. Une validation supplémentaire n'est pas exigée en cas d'ajout ou de modification d'une méthode de pharmacopée.
5. Pour les substances actives végétales : la voie de fabrication, la forme physique, le solvant d'extraction et le ratio drogue/extrait doivent rester inchangés.

Documents

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
2. Tableau comparatif des spécifications actuelles et des spécifications proposées.
3. Des données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) concernant deux lots de production de la substance concernée pour tous les essais dans la nouvelle spécification ; de plus, le cas échéant, des données comparatives sur le profil de dissolution du produit fini concernant au moins un lot pilote. Pour les médicaments à base de plantes, des données comparatives sur la désagrégation peuvent éventuellement suffire.
4. Données visant à démontrer l'adéquation de la monographie pour contrôler la substance (par exemple, une comparaison entre les impuretés potentielles et la note sur la transparence de la monographie)



B.IV DISPOSITIFS MÉDICAUX FAISANT PARTIE INTEGRANTE D'UN MÉDICAMENT

B.IV.1 Changement d'un doseur ou d'un dispositif d'administration	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Remplacement d'un dispositif, muni du marquage CE, ne faisant pas partie intégrante du conditionnement primaire	IB	1, 2, 3, 5, 6	1, 2
b) Suppression d'un dispositif	IB	4	1,3
c) Remplacement d'un dispositif faisant partie intégrante du conditionnement primaire	II		1,2, 4

Conditions

1. Le doseur ou le dispositif d'administration proposé doit délivrer précisément la dose requise pour le produit concerné conformément à la posologie approuvée; les résultats des études réalisées doivent être disponibles.
2. Le nouveau dispositif est compatible avec le médicament.
3. Le changement ne doit pas donner lieu à des modifications substantielles des informations «produit».
4. Le médicament peut toujours être administré de manière précise.
5. Le dispositif médical n'est pas utilisé comme solvant du médicament.
6. Si une fonction de mesure est prévue, elle doit être couverte par le marquage «CE»

Documents

7. 1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), y compris la description, le schéma détaillé et la composition du matériau du dispositif et l'indication du fournisseur, le cas échéant, ainsi que les informations «produit» révisées, si nécessaire.
8. 2. Preuve du marquage «CE» et, si une fonction de mesure est prévue, la preuve du marquage «CE» doit également inclure le numéro à quatre chiffres de l'organisme notifié.
9. 3. Justification de la suppression du dispositif.
- 10.4. Documentation qualité complète concernant le remplacement du dispositif.

B.V. AUTRES MODIFICATIONS

B.V.a. Dossier du plasma/Dossier de l'antigène vaccinal

B.V.a.1 Inclusion d'un dossier du plasma, nouveau, actualisé ou modifié	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Première inclusion d'un nouveau dossier du plasma ayant une incidence sur les propriétés du produit fini	II		Directives concernant les médicaments dérivés de sang (WHO,EMA,)
b) Première inclusion d'un nouveau dossier du plasma n'ayant pas d'incidence sur les propriétés du produit fini	IB		1, 2, 3, 4
c) Inclusion d'un dossier du plasma actualisé/modifié, lorsque les changements ont une incidence sur les propriétés du produit fini	IB		1, 2, 3, 4
d) Inclusion d'un dossier du plasma actualisé/modifié, lorsque les changements n'ont pas d'incidence sur les propriétés du produit fini	IA	1	1, 2, 3, 4

Conditions

1. Un certificat de conformité ou document équivalent délivré par le pays d'origine concernant le dossier du plasma actualisé ou modifié.

Documents



1. Déclaration contenant les informations suivantes : le rapport d'évaluation et le certificat ou document équivalent du dossier du plasma sont entièrement applicables au produit autorisé, le titulaire du dossier du plasma a fourni le certificat ou document équivalent, le rapport d'évaluation et le dossier du plasma au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (lorsque ce dernier est différent du titulaire du Dossier du plasma), le certificat du dossier du plasma ou document équivalent accompagné du rapport d'évaluation remplace les précédents documents du dossier plasma pour cette autorisation de mise sur le marché.
2. Certificat du dossier plasma accompagné du rapport d'évaluation ou document équivalent.
3. Une déclaration d'expert indiquant toutes les modifications introduites avec le dossier plasma certifié et présentant une évaluation de leur incidence potentielle sur les produits finis, y compris des évaluations des risques spécifiques aux produits.
4. Le formulaire de demande de modification doit clairement indiquer le certificat du dossier plasma «actuel» et le certificat du dossier plasma «proposé» par le pays d'origine dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Le cas échéant, le formulaire de demande de modification doit clairement énumérer tous les autres dossiers plasma auxquels le médicament fait référence, même s'ils ne sont pas l'objet de la demande.

B.V.a.2 Inclusion d'un dossier de l'antigène , nouveau, actualisé ou modifié	Type de procédure	Conditions à remplir	Documentation requise
a) Première inclusion d'un nouveau dossier de l'antigène	II		Directives concernant les antigènes (WHO, EMA,)
b) Inclusion d'un dossier de l'antigène actualisé/modifié, lorsque les changements ont une incidence sur les propriétés du produit fini	IB		1,2,3,4
c) Inclusion d'un dossier de l'antigène actualisé/modifié, lorsque les changements n'ont pas d'incidence sur les propriétés du produit fini	IA	1	1,2,3,4

Conditions

1. Un certificat de conformité ou document équivalent délivré par le pays d'origine concernant le dossier de l'antigène actualisé ou modifié

Documents

1. Déclaration contenant les informations suivantes : le rapport d'évaluation et le certificat ou document équivalent du dossier de l'antigène sont entièrement applicables au produit autorisé, le titulaire du dossier de l'antigène a fourni le certificat ou document équivalent du dossier de l'antigène , le rapport d'évaluation et le dossier de l'antigène au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (lorsque ce dernier est différent du titulaire du Dossier de l'antigène), le certificat ou document équivalent du dossier de l'antigène accompagné du rapport d'évaluation remplace les précédents documents du dossier de l'antigène pour cette autorisation de mise sur le marché.
2. Certificat ou document équivalent du dossier de l'antigène accompagné du rapport d'évaluation.
3. Une déclaration d'expert indiquant toutes les modifications introduites avec le Dossier de l'antigène et présentant une évaluation de leur incidence potentielle sur les produits finis, y compris des évaluations des risques spécifiques aux produits.
4. Le formulaire de demande de modification doit clairement indiquer le certificat du dossier de l'antigène «actuel» et le certificat du dossier de l'antigène «proposé» dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Le cas échéant, le formulaire de demande de modification doit clairement énumérer tous les autres dossiers d'antigène auxquels le médicament fait référence, même s'ils ne sont pas l'objet de la demande.

Autres modifications relatives à la qualité	Type de procédure
La modification ne correspond à aucun des autres types de modification et est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité.	II



C. I. MODIFICATIONS CONCERNANT LA SÉCURITÉ L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITE

C.I.1. Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), l'étiquetage ou la notice en raison de nouvelles données en matière de qualité, d'essais précliniques et cliniques ou de pharmacovigilance	Type de procédure	Documentation requise
a) Changement des informations du RCP, Etiquetage et Notice liées au renforcement de la sécurité du patient à savoir : Contre-Indications, Mise en garde spéciale et précautions d'emploi, Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions, Utilisation chez des populations spécifiques, Fertilité, grossesse et allaitement, Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, Effets indésirables, Surdosage, Incompatibilités, Précautions particulières d'élimination et de manipulation.	IA	1,2,3
b) Autres changements au niveau du RCP, Etiquetage et Notice	II	1,2,3

Documents

1. Module 2 : « Résumé non clinique » et « Résumé clinique » concernant la modification
2. RCP du pays d'origine
3. Approbation du pays d'origine pour les produits sous licence

C.I.2. Changement(s) de la ou des indications thérapeutiques	Type de procédure	Documentation requise
a) Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique ou modification d'une indication approuvée	II	1,2,3
b) Suppression d'une indication thérapeutique	II	1,2,3

Documents

1. Informations « produit » révisées.
2. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
3. Module 2 : « Résumé non clinique » et « Résumé clinique » concernant la modification

	Type de procédure	Documentation requise
C.I.3. Changement des conditions de délivrance	II	1,2

Documents

1. Informations « produit » révisées.
2. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).
RCP pays d'origine

	Type de procédure	Documentation requise
C.I.4. Changement au niveau du conditionnement secondaire sans être lié au résumé des caractéristiques du produit	IA	1



Documents 1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).		
	Type de procédure	Documentation requise
C.I.5. Changement au niveau des informations du plan de pharmacovigilance et/ou le Plan de gestion de risque	IA	1

Documents 1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD).		
---	--	--

C.II. AUTRES MODIFICATIONS

Autres modifications relatives à la sécurité, l'efficacité et l'innocuité	Type de procédure	Documentation requise
La modification ne correspond à aucun des autres types de modification et est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la sécurité, l'efficacité et l'innocuité	II	1,2,3

Documents 1. Informations «produit» révisées. 2. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format CTD), 3. Module 2 : « Résumé non clinique » et « Résumé clinique » concernant la modification.		
--	--	--

Références :

- La réglementation en vigueur.
- Les règles de bonnes pratiques de fabrication.
- Les pharmacopées en vigueur.
- Les lignes directrices sur la bioéquivalence des médicaments au Maroc.

Les directives concernant les modifications

- **Organisation Mondiale de la Santé :**
 - WHO guidelines on variations to a prequalified product.
 - WHO Technical Report « WHO General guidance on variations to multisource pharmaceutical products ».
 - WHO Technical Report « Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines ».
 - WHO Technical Report « Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products ».
- **Union européenne :**
 - Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de la Commission européenne concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et à la documentation à soumettre.
- **Autres directives**
 - The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: quality –M4Q(R1) (Step 4 version, 12 September 2002). Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2002.
 - Guidelines on stability evaluation of vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2011: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 962).



- Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixtyfourth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 987).
- Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixtieth report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 977).
- Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs). In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2017: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 1004).
- Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. ICH Guideline Q5E. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2004.
- Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process – non-clinical and clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use. London: European Medicines Agency; 2007 (Document EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006).
- FDA Guidance concerning demonstration of comparability of human biological products, including therapeutic biotechnology-derived products. Bethesda (MD): Food and Drug Administration; 1996.
- Stability testing of biotechnological/biological products. ICH Guideline Q5C. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 1995.
- WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products. Geneva: World Health Organization.
- Evaluation for stability data. ICH Guideline Q1E. Geneva: international Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2003.
- WHO guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products.
- Les directives de l'Agence européenne du médicament concernant les médicaments dérivés de sang et le dossier plasma.
- Directives de l'ICH concernant la qualité des produits issus de la biotechnologie : Q5A – Q5E.



ANNEXE 2
MODELE DU FORMULAIRE DE DECLARATION D'UNE MODIFICATION

1. Identification de la spécialité pharmaceutique

- Nom du médicament :
- Dosage :
- Forme Pharmaceutique :
Pour la forme Comprimé il est à préciser : comprimé sécable, enrobé...
- Présentation (s) :
- Substance(s) active (s) (y compris la forme sel) :
- Classe thérapeutique (y compris le code ATC) :

NB/ lorsqu'il s'agit d'une copie intégrale d'une spécialité pharmaceutique déjà enregistrée : Nom de la spécialité pharmaceutique
enregistrée.....

2. Etablissement pharmaceutique industriel demandeur

- Nom de l'établissement pharmaceutique industriel :
- Nom du pharmacien responsable :

3. Type de modification

- Modifications mineures (IA) soumises à une notification à l'administration.
Modification concernant.....
- Modifications mineures (IB) nécessitant l'autorisation de l'administration.
Modification concernant.....
- Modifications majeures (II) soumises à une autorisation par l'administration.
Modification concernant.....

4. Type de produit

- Produit chimique de référence
- Produit biologique de référence
- Générique :

<p>Dans le cas où la modification nécessite une étude de bioéquivalence : Le produit de référence utilisé pour démontrer la bioéquivalence (DCI y compris la forme sel)</p>
--



Nom :

Dosage :

Forme et présentation :

- Bio-similaire :
- Immunologique : à préciser si : allergène ou vaccin
- Homéopathique
- Radio pharmaceutique
- Dérivés stables du sang
- Préparation à base de plante médicinale
- Concentré pour hémodialyse
- Autre (à préciser)

5. Statut du produit (en vigueur avant modification)

- Fabrication locale
- Importation produit fini
- Importation produit intermédiaire
- Importation en vrac
- Sous-traitance (A préciser les étapes sous traitées):
 - Au Maroc
 - A l'étranger

6. Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine en cas de produit sous licence (en vigueur avant modification)

7. Nom et adresse du fabricant et du contrôle de (s) la substance (s) active (s) (en vigueur avant modification)

8. Sites de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de libération des lots du produit fini (en vigueur avant modification)

9. Liste des pays où le médicament est commercialisé pour les produits importés

10. Intérêt thérapeutique ainsi qu'un résumé des études cliniques ou de la bioéquivalence

Note : il est à préciser que le dépôt desdites modifications doit se faire séparément au RQ

Date

Responsabl

Signature du Pharmacien



ANNEXE 3
MODELE DE DECLARATION DU PHARMACIEN RESPONSABLE

Je soussigné, certifie que pour la demande de modification (s) concernant :

- Nom de la spécialité, dosage, forme pharmaceutique et présentation.....
 - Dénomination(s) commune(s) internationales(s)
 - Aucune modification n'a été faite sur ce médicament sous réserve des modifications portées à la connaissance du MSPS
 - La documentation fournie ne présente aucune autre modification que celles décrites dans cette demande (sauf pour les demandes de modifications déposées en parallèle) ;
 - Les changements demandés n'affectent pas la qualité, l'efficacité ou la sécurité du présent médicament ;
 - La documentation transmise correspond à celle exigée pour une modification de Types IA, IB ou II ;
 - Les conditions prévues pour le classement de la modification sont remplies ;
- Autre(s).

