

Swissmedic Regulatory News 2019 : secteur Mise sur le marché

Le 8 novembre 2019, Hôtel Allegro / Kursaal, Berne

Modifications et extensions d'autorisations de mise sur le marché (AMM)



Ingo Matthes, chef de division, secteur Mise sur le marché, division Quality Review

Swissmedic • Institut suisse des produits thérapeutiques • Hallerstrasse 7 • 3012 Berne • Suisse • www.swissmedic.ch

Sommaire

- Harmonisation avec le système européen
- Questions et réponses choisies
- Aspects importants du formulaire
- Statistiques

Bases légales

- Art. 21 à 25 OMéd, art. 22a à 22c et annexe 7 OEMéd et OE-Swissmedic (en particulier son annexe 1).
- Art. 25, al. 1 OMéd, Classification des modifications et procédures : Swissmedic établit une classification des modifications par catégories et précise les modalités des procédures prévues aux art. 21 à 24 ainsi que la documentation requise. **Ce faisant, il tient compte des normes et directives reconnues sur le plan international, notamment le règlement (CE) n° 1234/2008 et les lignes directrices de la Commission européenne fondées sur ce règlement.**

7.1 La Suisse se conforme désormais dans une large mesure à la classification de l'UE pour les CMC Post-Approval Changes. Les questions et réponses publiées par l'UE sont-elles également valables pour la Suisse ?

Révisé en juillet 2019

- Non. Pour classer les modifications et fixer les modalités de leur soumission, Swissmedic se base sur les directives correspondantes, c'est-à-dire sur le règlement (CE) n° 1234/2008 et sur les lignes directrices de la Commission européenne fondées sur ce règlement.

7.7 Avant de soumettre une modification, l'UE nous offre la possibilité de présenter une demande de renseignement contraignant sur la classification pour que nous puissions nous assurer que l'EMA acceptera les classifications divergeant des lignes directrices. Pouvons-nous également soumettre les modifications selon la classification acceptée par l'EMA ? **Nouveauté de juillet 2019**

- Pour classer les modifications et fixer les modalités de leur soumission, Swissmedic se base sur les directives correspondantes accessibles à tous, c'est-à-dire sur le règlement (CE) n° 1234/2008 et sur les lignes directrices de la Commission européenne fondées sur ce règlement. **Des accord individuels avec l'EMA ou une autorité nationale ne peuvent pas être pris en compte.**

3.14 Selon le CMDh, il est possible, en cas d'apport de modifications substantielles lors de la mise à jour d'un DMF / module 3.2.S, de soumettre une modification de type II sous B.I.z pour les différentes modifications revendiquées. Est-ce aussi accepté par Swissmedic ? **Nouveauté de juillet 2019**

- Non. Une seule modification de type II ne couvre pas la charge de travail que l'ensemble des modifications apportées au module 3.2.S occasionne à Swissmedic. C'est pourquoi Swissmedic n'accepte pas ce type de classification. Les modifications spécifiques doivent continuer d'être énumérées dans les modèles de modification prévus à cet effet et être soumises à titre de demande multiple.

Plusieurs modifications qui correspondent au même modèle de modification concernant la qualité (chapitre B « Modifications concernant la qualité »). **Nouveauté de novembre 2019**

- Plusieurs modifications qui correspondent au même modèle de modification concernant la qualité peuvent être soumises sous la forme d'une seule modification de type II (modification z du modèle de modification correspondant), à condition que tous les paramètres modifiés soient énumérés en détail dans la comparaison « État actuel » vs « Proposition ». Le changement du fabricant du principe actif (modèle B.I.a.1) est exclu de cette règle.

Exemple

- Plusieurs spécifications du produit fini doivent être modifiées (modèle de modification B.II.d.1) :
 - 3 resserrements des limites de spécification (3 x type IA B.II.d.1.a)
 - 1 ajout d'un nouveau paramètre de spécification (1 x type IA B.II.d.1.c)
 - 1 suppression d'un paramètre de spécification (1 x type IB B.II.d.1.d)
 - 2 changements en dehors des limites de spécification approuvées (2 x type II B.II.d.1.e)
- Nouveauté : 1 type de demande II B.II.d.1.z peut désormais être soumis

Exemple

B.II.d.1

B.II.d.1		Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du produit fini	Conditions à remplir	Documentation à fournir	N° SAP
<input type="checkbox"/> IA	a)	Resserrement des limites de spécification Date de mise en œuvre :	1, 2, 3, 4	1, 2	5194 Q
<input type="checkbox"/> IB	z)	Autre modification			5285
<input type="checkbox"/> IA _{IN}		Date de mise en œuvre :			5490 Q
<input type="checkbox"/> IA		Date de mise en œuvre :			5491 Q
<input checked="" type="checkbox"/> II					5286
Conditions					
<input type="checkbox"/>	1.	Le changement n'est pas la conséquence d'un engagement, pris lors d'évaluations précédentes, de revoir les limites de spécification (p. ex. au cours de la procédure d'autorisation ou d'une procédure de modification de type II), à moins que la			

Description / justification de la modification

Les spécifications du produit fini de la préparation XY, collyre, ont été remaniées : les limites de spécifications du pH et de l'osmolalité ont été légèrement étendues, sans que la tolérance ne soit modifiée (voir annexe 1). L'identification par temps de rétention HPLC est supprimée puisque l'identification par IR suffit (cf. ligne directrice Q6A de l'ICH). Les valeurs des produits de dégradation A, B et « total related substances » ont été restreintes et une limite d'identification a été spécifiée pour le produit de dégradation C (NMT 0.2 %).

État actuel	Proposition
pH 7.0-8.0	pH 6.5-8.0
Osmolality 260-310 mOsmol/kg	Osmolality 250-330 mOsmol/kg
Identification by IR	Identification by IR
Identification by HPLC	-
A: NMT 0.6%	A: NMT 0.4%
B: NMT 0.6%	B: NMT 0.4%
C: -	C: NMT 0.2%
Total: 3.0%	Total: 2.0%

Nombre de modifications par numéro de modification

- Veuillez tenir compte de la formulation (singulier ou pluriel) employée dans le formulaire *Modifications et extensions d'autorisations HMV4*.

Par exemple : la modification B.I.b.2.a (Changements mineurs dans une méthode d'essai approuvée) ne concerne que les modifications d'une seule méthode d'essai. Ainsi, lorsque trois méthodes d'essai doivent faire l'objet de modifications mineures, il faut alors soumettre trois fois la modification B.I.b.2.a. (et donc 3 modèles séparés).

Autre modification

- Envoi d'une « Autre modification », en principe de **type IB**
- Prise en compte de la liste publiée par le CMDh sous le titre *CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008*.

Seulement de type IA ou IA_{IN} si classée comme telle dans le liste du CMDh

Référence à la liste du CMDh, numéro de la *EU Variation* et *date issued*

1.23 Les modifications du type A.109 *Mise en œuvre des nouvelles exigences au sens de l’OEMéd révisée (état au 1^{er} janvier 2019)* peuvent-elles être soumises dans le cadre d’une demande groupée ou d’une demande groupée multiple ? **Nouveauté de juillet 2019**

- Non. Les modifications du type A.109 ne peuvent être soumises ni dans le cadre d’une demande groupée, ni dans le cadre d’une demande groupée multiple, car elles ne satisfont pas aux prescriptions de l’art. 22b OEMéd applicables aux demandes groupées.

Reprise de modifications en cas de médicaments en co-marketing

- Après approbation de la demande de modification de la préparation de base, il faut déposer une demande de modification de type A.101 pour le médicament en co-marketing.

En cas de demande multiple concernant la préparation de base, les modifications à revendiquer pour le médicament en co-marketing doivent être identiques à celles de la demande multiple.

Il ne suffit pas de déposer une seule demande. En cas de demande multiple concernant la préparation de base, **toutes** les modifications (**le même nombre**) contenues dans la demande multiple doivent être revendiquées pour le médicament en co-marketing.

C.I.6 Extensions de l'indication ou de l'AMM :

→ **Toujours** indiquer dans le formulaire le ou les principes actifs ainsi que le champ d'application **revendiqué**

Les indications qui suivent sont nécessaires uniquement si elles sont modifiées/nouvelles du fait de la ou des modifications / extensions d'autorisation revendiquées ou si un nouveau numéro d'autorisation en résulte. Les champs dont le contenu reste inchangé peuvent être laissés vides.

*Pour les demandes d'extension de l'indication ou de l'autorisation, il faut systématiquement mentionner le(s) **principe(s) actif(s)** et le **champ d'application** revendiqué.*

Principe(s) actif(s) :

(Est publié à la réception de la demande)

Forme pharmaceutique :

Médicament de référence, le cas échéant :

N° d'autorisation du médicament de référence :

Nom de la préparation de comparaison étrangère, le cas échéant :

Champ d'application :

*(en cas d'extension d'indication : **champ d'application** faisant l'objet de la demande)*

(pour les médicaments vétérinaires, y c. la ou les espèces cibles autorisées ou faisant l'objet de la demande)

(Est publié à la réception de la demande²)

Données obligatoires en cas de modifications des textes de l'information sur le médicament :

→ Tenir compte des remarques figurant dans le formulaire concernant les demandes correspondantes

■ Exemples :

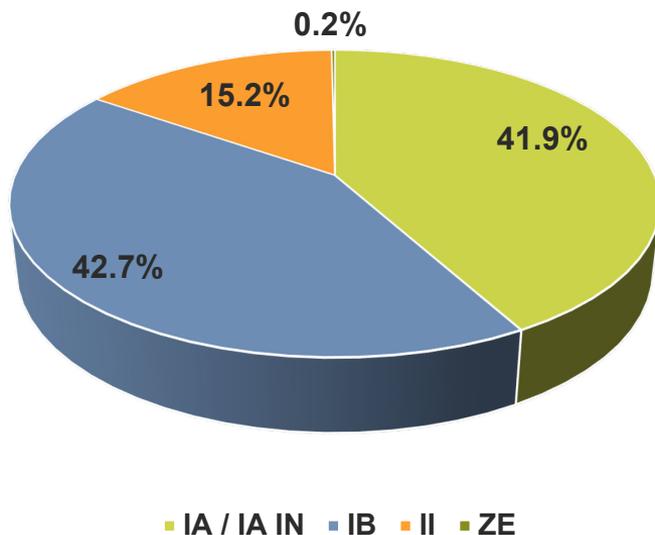
A.100

État actuel	Proposition
En cas de modification de l'information sur le médicament : - (aucune donnée requise)	En cas de modification de l'information sur le médicament : mentionner les rubriques concernées
.....

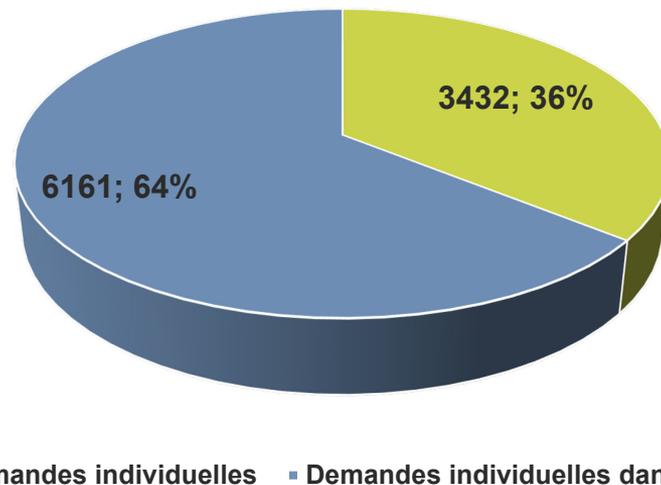
C.I.2

État actuel	Proposition
En cas de modification de l'information sur le médicament : - (aucune donnée requise)	En cas de modification de l'information sur un médicament à usage humain : mentionner les rubriques concernées
.....

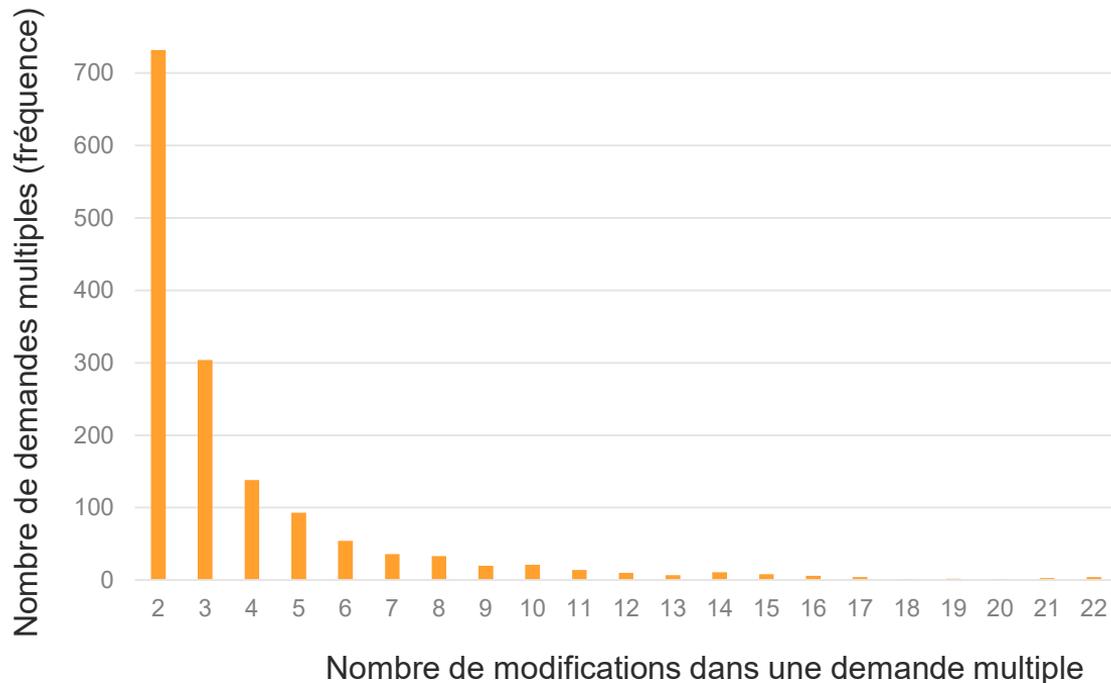
Répartition des types de demandes



Répartition entre demandes individuelles et demandes multiples (DI vs DM)



Nombre de modifications dans les demandes multiples (graphique partiel)



4 modifications par demande multiple en moyenne

Répartition : de 2 à 52 modifications dans une demande multiple

Max. une demande multiple sur deux contenant de 23 à 52 modifications

Back-Up

Exemple

Pluriel

Singulier

B.I.B.2		Changement dans la méthode d'essai pour un principe actif ou une matière première, un produit intermédiaire ou un réactif utilisés dans le procédé de fabrication d'un principe actif	Conditions à remplir	Document fournir
<input type="checkbox"/> IA	a)	Changements mineurs dans une méthode d'essai approuvée Date de mise en œuvre :	1, 2, 3, 4	1, 2
<input type="checkbox"/> IB*				1, 2
<input type="checkbox"/> IA	b)	Suppression d'une méthode d'essai pour le principe actif ou une matière première, un réactif, un produit intermédiaire, lorsqu'une procédure d'essai alternative est déjà autorisée Date de mise en œuvre :	7	1
<input type="checkbox"/> IB*				1
<input type="checkbox"/> IA	c)	Autres changements dans une méthode d'essai (y compris remplacement ou ajout) pour un réactif, n'ayant pas d'effet significatif sur la qualité globale du principe actif Date de mise en œuvre :	1, 2, 3, 5, 6	1, 2
<input type="checkbox"/> IB*				1, 2
<input type="checkbox"/> II	d)	Changement substantiel ou remplacement d'une méthode d'essai biologique, immunologique ou immunochimique ou d'une méthode utilisant un réactif biologique pour un principe actif biologique		
<input type="checkbox"/> IB	e)	Autres changements concernant une méthode d'essai (y compris remplacement ou ajout) pour le principe actif ou une matière première / un produit intermédiaire		1, 2

Exemple

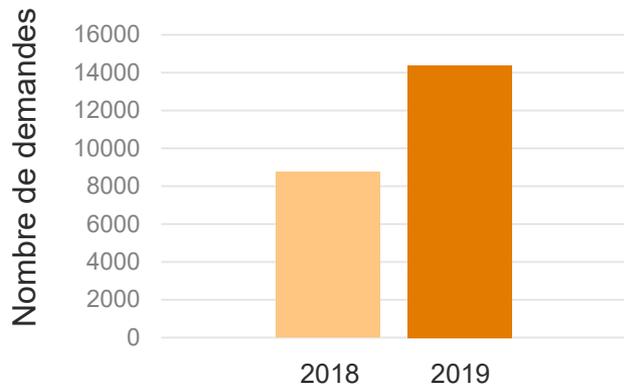
Pluriel

A.7	Suppression de sites pour la fabrication d'un principe actif, d'un produit intermédiaire ou d'un produit fini, pour le conditionnement, pour le contrôle de la qualité, pour la libération des lots ou de sites de fournisseurs/fabricants de matières premières, de réactifs ou d'excipients (si mentionné dans la documentation d'autorisation, module 3 / partie II)	Conditions à remplir	Documents fournir
<input type="checkbox"/> IA	Date de mise en œuvre :	1, 2	1, 2
<input type="checkbox"/> IB*			1, 2
Conditions			
<input type="checkbox"/>	1. Il reste au moins un site autorisé précédemment qui remplit la même fonction que celui concerné par		
<input type="checkbox"/>	2. La suppression n'est pas due à des lacunes sérieuses liées à la fabrication.		
Documentation			
<input type="checkbox"/>	1. Comparaison des sites actuellement approuvés et des sites proposés.		
<input type="checkbox"/>	2. Mise à jour des documents d'autorisation (présentés au format CTD, ou au format NTA pour les médicaments vétérinaires), y compris le formulaire <i>Renseignements concernant les fabricants HMV4</i> mis à jour, le cas échéant, et la date de mise en œuvre et la date de dépôt de la demande de modification est supérieur à 12 mois pour le type IA ou type IA _N .		

* Si l'une des conditions n'est pas remplie et si la modification n'est pas spécifiquement listée comme étant de type II c) la date de mise en œuvre et la date de dépôt de la demande de modification est supérieur à 12 mois pour le type IA ou type IA_N.

Mise à jour de la documentation

- Les mises à jour de la documentation (p. ex. module 3) ne peuvent pas être envoyées seules. Chaque modification doit être identifiée et être soumise comme une modification de type IA/IAIN, de type IB et/ou de type II.



2018 : Nombre de demandes : 8755

2019 : Nombre de demandes : 9593 (de
01.2019 à 08.2019)

Nombre de demandes : 14 390



+ 64 %