

Certification of Substances Division

HB/CB

DOCUMENT PUBLIC

(Niveau 1)

Français/Anglais

PA/PH/CEP (04) 2 3R

Strasbourg, mai 2008

Certification de Conformité aux Monographies de la Pharmacopée Européenne

Guide relatif aux exigences applicables en matière de révision/renouvellement des certificats de Conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne

GUIDE RELATIF AUX EXIGENCES APPLICABLES EN MATIERE DE REVISION/RENOUVELLEMENT DES CERTIFICATS DE CONFORMITE AUX MONOGRAPHIES DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE

Date de mise en application : 1^{er} juillet 2008

Introduction :

Le présent guide a été révisé afin de diviser la révision mineure R3 et de clarifier plusieurs autres points.

Le titulaire d'un Certificat de conformité est tenu d'informer la DEQM de tout changement concernant les informations qui figurent dans le dossier de certification, en lui adressant le formulaire de demande de révision accompagné de tous les documents requis pour démontrer que les conditions définies dans le présent guide sont satisfaites.

Classification des changements

Les changements sont classés en trois catégories (notification/mineur/majeur) selon leur impact potentiel sur la qualité de la substance finale. Ces trois catégories reprennent la classification (IA/IB/II) établie par le Règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission concernant l'examen des variations d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'autorité compétente d'un État membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires et par le Règlement (CE) n° 1085/2003 de la Commission concernant l'examen des variations d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires relevant du champ d'application du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil.

Tout changement non classé comme notification ou changement mineur sera considéré comme changement majeur à l'exception des cas suivants, qui donnent lieu au dépôt d'une nouvelle demande de certificat :

- ajout d'une nouvelle voie de synthèse et/ou d'un nouveau site de production, lorsque les spécifications de la substance finale sont différentes,
- transfert à un nouveau titulaire ne constituant pas la même entité juridique que le titulaire en exercice, lorsque ce transfert ne résulte pas de la vente ou fusion de la firme, et lorsque le fabricant ne reprend pas à son propre nom le Certificat de conformité.

Les changements en relation avec la révision de monographies de la Ph. Eur. ou de toute autre exigence de nature réglementaire, étant en général effectués à l'initiative de la DEQM, font l'objet d'un traitement séparé.

Documentation à fournir

Quel que soit le changement considéré, la documentation à fournir comprend :

- une description du changement et un exposé des motifs le justifiant,
- le formulaire de demande de révision dûment complété, accompagné d'une liste comparative des sections/pages du dossier actualisées,
- la documentation spécifique décrite ci-après pour chaque changement.

Lorsque des résultats de lots sont requis :

- ceux-ci doivent être conformes aux spécifications de la monographie de la Ph. Eur. en vigueur et, le cas échéant, aux exigences complémentaires mentionnées sur le Certificat de conformité.
- Le site de fabrication, la date de fabrication et la taille des lots doivent être spécifiés.
- Les résultats quantitatifs doivent être présentés sous forme de données numériques (et non en termes généraux du type "conforme", par exemple) et avec le nombre de décimales requis.

Les modifications sont traitées sous cinq sections :

- Notifications (N),
- Révisions mineures de Certificats de conformité relatifs à la pureté chimique et à la qualité microbiologique (R) et révisions mineures de Certificats de conformité relatifs au risque EST (T),
- Révisions majeures,
- Renouvellements,
- Transfert de titulariat.

NOTIFICATIONS (N)

N1) Changement de nom et/ou d'adresse du titulaire du certificat ou du fabricant de la substance finale
--

Conditions :

- le titulaire du certificat / fabricant reste la même entité juridique (sauf cas de vente ou fusion de la firme).

Documentation :

- document officiel émanant d'une instance officielle compétente (par ex. Chambre de Commerce) faisant état du nouveau nom ou de la nouvelle adresse,
- mise à jour de toutes les déclarations concernées (voir formulaire de demande).

N2) Changement de nom et/ou d'adresse du site de fabrication

Conditions : l'emplacement du site de fabrication reste inchangé.

Documentation :

- document officiel émanant d'une instance officielle compétente (par ex. Chambre de Commerce) faisant état du nouveau nom ou de la nouvelle adresse,
- déclarations actualisées de production conformément au dossier et aux règles de BPF, et de volonté d'être inspecté.

N3) Suppression d'un site de fabrication

Conditions : aucune.

Documentation : aucune hormis l'exposé des motifs justifiant la suppression.

N4) Suppression d'un fabricant pour une matière première ou un intermédiaire

Conditions : aucune

Documentation : aucune hormis l'exposé des motifs justifiant la suppression.

N5) Augmentation d'un facteur 10 au maximum, par rapport à la taille originelle, de la taille des lots de la substance finale ou d'un intermédiaire

Conditions :

- les changements éventuellement apportés aux méthodes de fabrication se limitent aux modifications requises par le changement d'échelle (par exemple modification de la taille des équipements),
- des résultats d'analyse d'au moins deux lots de la substance finale, conformes aux spécifications approuvées sont disponibles pour la nouvelle taille de lot proposée,
- la substance n'est ni une substance biologique ni une substance stérile,
- le changement n'affecte pas la reproductibilité du procédé de fabrication.

Documentation :

- numéro des lots testés pour la nouvelle taille proposée,
- taille de lot approuvée et proposée,
- description mise à jour de l'ensemble du procédé, spécifiant la nouvelle taille de lot.

<p>N6) Réduction de la taille des lots de la substance finale ou d'un intermédiaire</p>
--

Conditions :

- les changements éventuellement apportés aux méthodes de fabrication se limitent aux modifications requises par le changement d'échelle (par exemple modification de la taille des équipements),
- des résultats d'analyse d'au moins deux lots de la substance finale, conformes aux spécifications approuvées sont disponibles pour la nouvelle taille de lot proposée,
- la substance n'est ni une substance biologique ni une substance stérile,
- le changement n'affecte pas la reproductibilité du processus de fabrication,
- le changement ne résulte pas d'événements imprévus intervenus lors de la fabrication, ou de problèmes de stabilité.

Documentation :

- numéro des lots testés pour la nouvelle taille proposée,
- taille de lot approuvée et proposée,
- description actualisée de l'ensemble du procédé, spécifiant la nouvelle taille de lot.

<p>N7) Changements mineurs apportés à une procédure d'essai appliquée à la substance finale ou à une matière première, un intermédiaire ou un réactif intervenant dans le processus de fabrication de la substance finale. Changements rédactionnels d'une description de méthode jointe à un certificat de conformité.</p>
--

Conditions :

- la méthode d'analyse reste inchangée (le changement peut par exemple concerner la longueur d'une colonne ou la température, mais non le type de colonne ou la méthode utilisée) ; aucune impureté nouvelle n'est détectée,
- des études de (re-)validation appropriées ont été réalisées conformément aux *guidelines* applicables en la matière,
- les résultats de la validation de la méthode montrent que la nouvelle procédure d'essai est au moins équivalente à l'ancienne,
- la substance concernée (substance finale, matière première, intermédiaire ou réactif) n'est pas une substance biologique.

Documentation :

- description actualisée de la méthode dans un format permettant de l'annexer au certificat de conformité.

N8) Resserrement des limites spécifiées pour la substance finale ou pour une matière première, un intermédiaire ou un réactif intervenant dans le processus de fabrication de la substance finale

Conditions :

- le changement ne résulte pas d'évènements imprévus intervenus lors de la fabrication,
- les nouvelles valeurs restent dans les limites précédemment approuvées,
- lorsque le changement concerne les spécifications de la substance finale, celle-ci doit être conforme aux nouvelles spécifications pendant toute sa durée de validité.

Documentation :

- tableau comparatif des spécifications en vigueur et des spécifications proposées,
- si la modification concerne les spécifications de la substance finale, un engagement à ce qu'elle soit conforme aux nouvelles spécifications pendant toute sa durée de validité.

N9) Changement du code produit ou numéro de référence et/ou de la dénomination commerciale de la substance finale ou de tout produit intervenant dans sa synthèse

Conditions :

- le changement n'affecte pas la qualité de la substance finale ou du produit concerné.

Documentation :

- code produit / numéro de référence / dénomination commerciale en vigueur et proposé.

N10) Mise à jour des données de stabilité suite à un engagement pris lors de la délivrance du Certificat de conformité

Conditions :

- aucun résultat hors spécifications n'a été observé au cours des études de stabilité.

Documentation :

- tableau des résultats actualisés.

N11) Suppression/réduction de la période de recontrôle mentionnée sur le Certificat de conformité

Conditions :

- le changement ne résulte pas d'évènements imprévus intervenus lors de la fabrication, ou de problèmes de stabilité.

Documentation : aucune hormis l'exposé des motifs justifiant la suppression/réduction.

N12) Pour un Certificat relatif au risque EST, suppression d'un pays source ou changement de source d'un produit intervenant dans la préparation de la substance finale, pour remplacer un produit à risque EST par un produit d'origine synthétique, végétale ou sans risque EST.

Conditions :

- le procédé de fabrication reste inchangé.

Documentation :

- le cas échéant, déclaration du fabricant du produit concerné attestant que celui-ci est d'origine exclusivement synthétique, végétale ou sans risque EST.

CHANGEMENTS MINEURS POUR LES CERTIFICATS RELATIFS A LA PURETE CHIMIQUE ET A LA QUALITE MICROBIOLOGIQUE (R)

R1) Changement mineur du procédé de fabrication de la substance

Conditions :

- le profil d'impuretés qualitatif et quantitatif (substances apparentées, solvants résiduels, catalyseurs résiduels, notamment) et les propriétés physico-chimiques de la substance restent inchangés,
- la substance n'est pas une substance biologique,
- le changement n'affecte pas les éventuelles étapes de stérilisation,
- la voie de synthèse reste inchangée (les intermédiaires de synthèse restent les mêmes).
Dans le cas de substances à base de plantes, l'origine géographique, le mode de production de la substance et la voie de fabrication restent inchangés.

Documentation :

- comparaison directe de l'ancien procédé et du nouveau procédé proposé (description complète),
- résultats d'analyse d'au moins 2 lots (taille pilote minimum, sous forme de tableau comparatif) de la substance produite par l'ancien procédé et par le procédé proposé, démontrant l'absence d'impact du changement sur la qualité de la substance.

R2) Augmentation de plus d'un facteur 10, par rapport à la taille originelle, de la taille des lots de la substance finale ou d'un intermédiaire

Conditions :

- les changements éventuellement apportés aux méthodes de fabrication se limitent aux modifications requises par le changement d'échelle (par exemple modification de la taille des équipements),
- la substance n'est ni une substance biologique ni une substance stérile,
- le changement n'affecte pas la reproductibilité du procédé de fabrication.

Documentation :

- description mise à jour du procédé, spécifiant la nouvelle taille de lot,
- résultats d'analyse d'au moins 2 lots (taille pilote minimum, sous forme de tableau comparatif) produits avec la taille de lot approuvée et avec la taille de lot proposée ; les résultats relatifs aux deux lots de production suivants doivent pouvoir être fournis sur demande, et doivent être communiqués par le titulaire du certificat si ils sont hors spécifications (avec actions proposées),
- engagement à fournir les résultats mis à jour des études de stabilité, démontrant la conformité des nouveaux lots aux spécifications approuvées, lorsqu'une période de recontrôle est mentionnée sur le Certificat de conformité.

R3a) Changement des spécifications de la substance finale par addition d'un nouveau paramètre d'essai ou modification/remplacement d'une procédure d'essai

Conditions :

- le changement ne résulte pas d'évènements imprévus intervenus lors de la fabrication,
- si une nouvelle procédure d'essai est introduite, il ne s'agit ni d'une nouvelle méthode non standardisée ni d'un nouveau mode d'utilisation d'une méthode standardisée,
- toute nouvelle procédure a fait l'objet d'études de (re)validation appropriées, conformément aux *guidelines* applicables en la matière, et s'est avérée être au moins équivalente à l'ancienne procédure,
- la substance finale n'est pas une substance biologique,
- le changement n'affecte pas les essais de stérilité ou des endotoxines bactériennes,
- des résultats d'analyse sont disponibles pour au moins deux lots de la substance finale et conformes aux spécifications approuvées.

Documentation :

- tableau comparatif des spécifications actuelles et proposées de la substance,
- dans le cas d'une nouvelle méthode analytique, description détaillée de la méthode et résultats de validation montrant qu'elle est au moins équivalente à la méthode actuelle,
- résultats d'analyse d'au moins deux lots de production de la substance finale, pour tous les essais inclus dans les nouvelles spécifications,
- engagement à fournir les données de stabilité mises à jour, démontrant la conformité aux nouvelles spécifications, lorsqu'une période de recontrôle est mentionnée sur le Certificat de conformité.

<p>R3b) Changement des spécifications d'une matière première/d'un intermédiaire intervenant dans la synthèse de la substance finale</p>
--

Conditions :

- la spécification de la substance finale est inchangée,
- le changement ne résulte pas d'évènements imprévus intervenus lors de la fabrication,
- si une nouvelle procédure d'essai est introduite, il ne s'agit ni d'une nouvelle méthode non standardisée ni d'un nouveau mode d'utilisation d'une méthode standardisée,
- toute nouvelle procédure a fait l'objet d'études de (re)validation appropriées, conformément aux *guidelines* applicables en la matière, et s'est avérée être au moins équivalente à l'ancienne procédure,
- la substance finale n'est pas une substance biologique,
- des résultats d'analyse sont disponibles pour au moins deux lots de la substance finale produits à l'aide de la matière première, de l'intermédiaire ou du réactif concerné et conformes aux spécifications approuvées.

Documentation :

- tableau comparatif des spécifications actuelles et proposées pour la matière concernée,
- dans le cas d'une nouvelle méthode analytique, description détaillée de la méthode et résultats de validation montrant qu'elle est au moins équivalente à la méthode actuelle,
- résultats d'analyse d'au moins deux lots de production de la substance finale, pour tous les essais inclus dans les nouvelles spécifications, démontrant la conformité des nouveaux lots aux spécifications approuvées.

<p>R4) Changement de fabricant ou addition d'un nouveau fabricant pour une matière première ou un intermédiaire intervenant dans le procédé de fabrication de la substance finale</p>
--

Conditions :

- **la voie de synthèse** (y compris tous les composants utilisés) et les spécifications précédemment approuvées pour le produit concerné restent inchangées,
- ni la substance finale ni la matière première ou l'intermédiaire concerné ne sont des substances biologiques,
- si le changement de fabricant concerne un intermédiaire clé, des résultats d'analyse conformes aux spécifications approuvées sont disponibles pour au moins deux lots de cet intermédiaire.

Documentation :

- déclaration du titulaire du Certificat de conformité attestant que les spécifications précédemment approuvées pour la substance finale restent inchangées,
- déclaration du titulaire du Certificat de conformité attestant que la voie de synthèse, les spécifications et les procédures de contrôle qualité précédemment approuvées pour la matière première ou l'intermédiaire concerné restent inchangées,
- résultats d'analyse d'au moins 2 lots (taille pilote minimum, sous forme de tableau comparatif) produits à partir des sources actuelle et proposée de la matière première ou de l'intermédiaire concerné.

R5) Pour un Certificat "double" (relatif à la fois à la pureté chimique/qualité microbiologique et au risque EST), changement de source d'un produit intervenant dans la préparation de la substance finale, pour remplacer un produit à risque EST par un produit d'origine synthétique, végétale ou sans risque EST

Conditions :

- le procédé de fabrication reste inchangé,
- les spécifications de la substance finale restent inchangées,
- la substance finale n'est pas une substance biologique.

Documentation :

- spécifications actualisées du produit issu de la nouvelle source,
- résultats d'analyse d'au moins 2 lots (taille pilote minimum, sous forme de tableau comparatif) produits à partir de l'ancienne et de la nouvelle source du produit concerné,
- déclaration du fabricant du produit concerné attestant que celui-ci est d'origine exclusivement synthétique, végétale ou sans risque EST (en spécifiant l'origine).

R6) Changement du site ou de l'atelier de fabrication de la substance finale ou addition d'un nouveau site/atelier de fabrication

Conditions :

- les spécifications concernant le contrôle qualité (notamment contrôles en cours de production et méthodes d'analyse de tous les produits employés), la méthode de préparation (notamment taille des lots) et **la voie de synthèse détaillée** sont identiques à celles précédemment approuvées,
- la substance finale n'est pas une substance biologique ou une substance stérile.

Documentation :

- déclaration du titulaire du Certificat de conformité attestant que le procédé de fabrication, les procédures de contrôle qualité et les spécifications précédemment approuvées pour la substance finale sont les mêmes que celles déjà approuvées,
- résultats d'analyse d'au moins 2 lots (taille pilote minimum, sous forme de tableau comparatif) produits sur les sites actuel et proposé,
- déclarations actualisées de production conformément au dossier et aux règles de BPF, et de volonté d'être inspecté.

R7) Changement de la période de recontrôle de la substance finale et/ou de ses conditions de conservation, lorsqu'une période de recontrôle est mentionnée sur le Certificat de conformité, ou demande d'inclusion d'une période de recontrôle sur le Certificat de conformité

Conditions :

- des études de stabilité ont été réalisées conformément aux *guidelines* applicables en la matière,
- le changement ne résulte pas d'évènements imprévus intervenus lors de la fabrication, ou de problèmes de stabilité,
- la substance finale n'est pas une substance biologique.

Documentation pour l'inclusion d'une période de recontrôle :

- résultats des études de stabilité à long terme et accélérées obtenus pour au moins deux lots pilotes ou taille industrielle,
- description et spécification des matériaux d'emballage commercial (section 3.2.S.6. du CTD).

Documentation pour l'extension de la période de recontrôle :

- résultats actualisés des études de stabilité obtenus pour au moins deux lots pilotes ou taille industrielle.

CHANGEMENTS MINEURS POUR LES CERTIFICATS RELATIFS AU RISQUE EST (T)

T1) Changement du site de fabrication ou addition d'un site de fabrication pour la substance

Conditions :

- le procédé de fabrication, les produits utilisés et l'origine de ces produits restent inchangés,
- aucun autre produit à risque EST n'est traité sur le nouveau site fabrication.

Documentation :

- déclaration du titulaire du Certificat de conformité attestant que le procédé de fabrication est strictement identique au procédé précédemment approuvé,
- déclaration du titulaire du Certificat de conformité attestant qu'aucun autre produit à risque EST n'est traité sur le même site de fabrication,
- déclarations actualisées de production conformément au dossier et aux règles de BPF, et de volonté d'être inspecté,
- informations sur le système d'assurance qualité (notamment traçabilité) appliqué sur le nouveau site de fabrication.

T2) Changement mineur du procédé de fabrication (y compris paramètres opératoires) ou des spécifications de la substance finale

Conditions :

- le changement n'a pas d'impact sur le risque EST,
- le Certificat de conformité relatif au risque EST ne couvre pas la pureté chimique et la qualité microbiologique.

Documentation :

- comparaison des procédés approuvés et proposés,
- déclaration du fabricant attestant que le changement n'a pas d'impact sur le risque EST.

T3) Changement du système d'assurance qualité appliqué sur le nouveau site de fabrication

Conditions :

- le nouveau système d'assurance qualité est au moins équivalent à l'ancien,
- le procédé de fabrication (y compris paramètres opératoires) ou les spécifications de la substance finale restent inchangés.

Documentation :

- informations actualisées sur le système d'assurance qualité (notamment traçabilité),
- nouvelles déclarations de production conformément au dossier et aux règles de BPF/assurance qualité, et de volonté d'être inspecté.

CHANGEMENTS MAJEURS

Certificats relatifs à la pureté chimique et à la qualité microbiologique

Documentation :

- résultats d'analyse de lots concernant au moins trois lots (taille pilote minimum) de la substance finale,
- informations complètes et données justificatives concernant la ou les modifications introduites et les éventuels changements qui en résultent (notamment nouvelles données de stabilité le cas échéant).

Certificats relatifs au risque EST

Documentation :

- informations complètes concernant la ou les modifications introduites et les éventuels changements qui en résultent.

RENOUVELLEMENT

Le Certificat de conformité est valide pendant cinq ans à compter de la date de délivrance du certificat d'origine. Six mois avant sa date d'expiration, et indépendamment de toute révision traitée entre-temps, le titulaire d'un Certificat de conformité doit solliciter le renouvellement du Certificat de conformité, en produisant une version actualisée du dossier de certification.

Si aucun changement n'a été effectué depuis la dernière délivrance du Certificat de conformité

Documentation :

- une déclaration attestant l'absence de changement susceptible d'affecter la qualité, l'innocuité ou l'efficacité de la substance,
- des certificats d'analyse d'au moins deux lots de production récents,
- les déclarations actualisées en annexe au formulaire de demande.

Si des modifications figurent dans la demande de renouvellement

Documentation :

- un dossier mis à jour au format CTD,
- la liste des changements introduits, sous forme de tableau comparatif,

- les données appropriées justifiant chaque changement, comme décrit dans le présent guide,
- les certificats d'analyse d'au moins deux lots de production récents,
- les déclarations actualisées en annexe au formulaire de demande.

TRANSFERT DE TITULARIAT D'UN CERTIFICAT DE CONFORMITE

Un transfert de propriété du Certificat de conformité (changement du nom du titulaire du certificat, qui ne constitue plus la même entité juridique, lorsque ce changement ne résulte pas d'une vente ou fusion de la firme) est possible dans certains cas exceptionnels, sous les conditions suivantes :

- le titulaire du Certificat de conformité n'est pas le fabricant, mais une autre entité (par exemple un distributeur ou grossiste),
- le fabricant reprend le Certificat de conformité à son propre nom.

Documentation :

- une lettre signée des deux parties (l'ancien titulaire et le fabricant), qui se déclarent d'accord pour que la propriété du Certificat de conformité soit transférée au fabricant à compter de la date de la demande,
- les déclarations actualisées en annexe au formulaire de demande.

Ce type de demande constitue un changement majeur.
