

PUBLIÉ LE 23/12/2019 - MIS À JOUR LE 06/01/2021

Procédure pour la transmission à l'ANSM des résultats de l'évaluation du risque de présence d'impuretés nitrosamines dans les médicaments chimiques et les médicaments biologiques

EUROPE - AVIS DU CHMP

Actualisé le 15/10/2020

En septembre 2019, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et les autorités européennes compétentes en matière de médicaments, ont demandé à tous les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché de médicament chimique de procéder, à titre de précaution, à une évaluation des risques liés à la présence de nitrosamines.

En aout 2020, l'EMA a étendu cette demande aux médicaments biologiques et a par ailleurs modifié les dates limites de soumission pour les résultats des différentes étapes (voir plus loin).
Le résultat de l'évaluation des risques doit être communiqué via le site Internet de l'ANSM selon la procédure décrite ci-après.
Tous les médicaments à usage humain autorisés contenant des substances actives chimiques ou des substances actives biologiques, doivent donc faire l'objet d'une évaluation des risques, quelle que soit la procédure d'autorisation.

L'EMA a publié et mis à jour un avis reprenant toutes les informations au sujet des mesures à prendre (EMA communication). Ces informations ont été reprises par le CMDh – groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh communication et CMDh questions and answers).

L'EMA a d'autre part finalisé et publié en juillet 2020 la revue scientifique du CHMP (comité des médicaments à usage humain) concernant l'évaluation des nitrosamines dans les médicaments à usage humain selon l'Article 5(3) du règlement (CE) No 726/2004 (CHMP assessment report).

Cette évaluation des risques devra être effectuée en 3 étapes :

- Etape 1 : Évaluation des risques
- Etape 2 : Tests de confirmation
- Etape 3 : Modifications de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Procédures nationales, décentralisées / reconnaissance mutuelle (RMS ou CMS) : Transmission à l'ANSM
Procédures Centralisées : Transmission à l'EMA : L'information doit être envoyée directement à l'EMA, selon la procédure prévue (EMA information).

Etape 1 : Evaluation des risques

Informations à transmettre avant le 31 mars 2021 pour les médicaments chimiques et le 1er juillet 2021 pour les médicaments biologiques

Il est demandé à chaque titulaire de notifier en ligne à l'ANSM les conclusions de l'évaluation des risques mais également de compléter par la transmission d'une lettre type signée par une personne qualifiée et du tableau excel de l'EMA. Les résultats devront être transmis avant le 31 mars 2021 pour les médicaments chimiques et le 1er juillet 2021 pour les médicaments biologiques.

Toutefois si un risque immédiat est mis en évidence avant cette date, l'ANSM devra être aussitôt informée.

Une application dédiée a été développée par l'ANSM pour la transmission des conclusions. Elle est accessible grâce à des codes confidentiels qui ont été transmis par courrier à chaque titulaire pour les médicaments chimiques et qui seront transmis d'ici fin 2020 aux titulaires de médicaments biologiques.

Pour notifier les conclusions de l'analyse de risque

- Accédez à l'application puis complétez le formulaire associé à chaque spécialité. Pour vous connecter à ces formulaires, vous devez utiliser un code formé à partir du code titulaire qui vous a été spécifiquement attribué et envoyé par courrier et du numéro d'AMM de votre spécialité. Vous devez constituer ce code de la manière suivante : **Code titulaire–Numéro d'AMM** (le N° d'AMM est composé de lettres et de chiffres qui doivent être reportés sans espace, ex. NL00000).
- Il convient de noter que les informations à transmettre sont comparables à celles qui sont demandées par les autorités européennes dans le tableau Excel de l'EMA.
- Vous n'avez pas à transmettre la documentation relative aux analyses de risque mais elle doit être disponible sur demande de l'ANSM.

Information importante

Conformément à la demande des autorités européennes, les conclusions doivent également être transmises aux autorités, donc à l'ANSM par lettres signées par une personne qualifiée, selon les modalités indiquées dans l'application ANSM, à : nitrosamines@ansm.sante.fr en précisant notamment dans l'en-tête des e-mails « Step 1 - nom du titulaire – Numéro d'AMM - AR positive ou AR négative ».
Pour les AMM issues de procédures MRP et DCP le numéro de procédure devra également être précisé dans l'en-tête des e-mails.

Les modèles des lettres sont accessibles depuis les formulaires de l'application ANSM (ces lettres sont strictement identiques à celles préconisées par l'EMA et le CMDh).

Informations concernant les formulaires à remplir

- Une fois envoyé, le formulaire ne peut plus être modifié. Il est conseillé d'imprimer et/ou de sauvegarder le rapport automatiquement généré lors de l'enregistrement,
- Certaines cellules du formulaire sont pré-remplies: NL, noms des spécialités, numéros de procédures, noms des titulaires d'AMM,
- Si vous constatez des erreurs au niveau des formulaires, si une (ou plusieurs) spécialité(s) dont vous être titulaire ne sont pas accessibles ou si vous souhaitez effectuer des modifications après enregistrement, contacter l'ANSM via l'adresse e-mail suivante : nitrosamines@ansm.sante.fr en indiquant dans l'en-tête "Nitrosamines - Application ANSM - Demande de modification - Nom du titulaire - N° de NL"

Etape 2 : Tests de confirmation

Informations à transmettre aussi rapidement que possible après l'identification d'un risque.

Pour toutes les AMM pour lesquelles la conclusion de l'analyse de risques est positive (étape 1), les titulaires doivent transmettre à l'ANSM les conclusions des analyses confirmatoires (étape 2) **aussi rapidement que possible** en respectant le calendrier fourni à l'issue de l'étape 1. Ce calendrier doit être établi **suffisamment à l'avance** afin de prendre en compte des modifications du dossier d'AMM qui seraient éventuellement à soumettre (étape 3) avant le 26 septembre 2022 pour les médicaments chimiques et avant le 1er juillet 2023 pour les médicaments biologiques.

Si les résultats des tests confirmatoires révèlent la présence de nitrosamines au-delà des limites admissibles, l'ANSM doit en être immédiatement informée en suivant la procédure classique de déclaration des Défauts Qualité.

Une seconde application dédiée a été développée par l'ANSM (application ANSM – Step 2) pour la transmission des conclusions de l'analyse confirmatoire. Elle est accessible grâce aux codes transmis par courrier lors de l'étape 1.

Pour notifier les conclusions de l'analyse confirmatoire

- Accédez à l'application puis complétez le formulaire associé à chaque spécialité.
- Pour vous connecter à ces formulaires, la procédure et les codes d'accès sont identiques à ceux mis en place lors de l'étape 1. Pour rappel, le code est formé à partir du code titulaire qui vous a été spécifiquement attribué et envoyé par courrier et du numéro d'AMM de votre spécialité.
- Vous devez constituer ce code de la manière suivante : Code titulaire–Numéro d'AMM (le N° d'AMM est composé de lettres et de chiffres qui doivent être reportés sans espace, ex. NL00000).

Informations concernant les formulaires à remplir

- Une fois envoyé, le formulaire ne peut plus être modifié. Il est conseillé d'imprimer et/ou de sauvegarder le rapport automatiquement généré lors de l'enregistrement,
- Certaines cellules du formulaire sont pré-remplies: NL, noms des spécialités, numéros de procédures, noms des titulaires d'AMM,
- Si les résultats de l'analyse confirmatoire sont négatifs, cocher "Non" et soumettre le formulaire. Si les résultats confirmatoires sont positifs, cocher "Oui" et de nouveaux champs demandant des informations complémentaires s'ouvrent,
- Si vous constatez des erreurs au niveau des formulaires, si une (ou plusieurs) spécialité(s) dont vous être titulaire ne sont pas accessibles ou si vous souhaitez effectuer des modifications après enregistrement, contacter l'ANSM via l'adresse e-mail suivante : nitrosamines@ansm.sante.fr en indiquant dans l'en-tête "Nitrosamines - Application ANSM - Demande de modification - Nom du titulaire - N° de NL".

Information importante

Conformément à la demande des autorités européennes, les conclusions doivent être également transmises aux autorités compétentes donc à l'ANSM par lettres signées par une personne qualifiée selon les modalités décrites dans l'application ANSM dédiée au Step 2 à nitrosamines@ansm.sante.fr, en précisant notamment dans l'en-tête des e-mails « Step 2 - Nom du titulaire – Numéro d'AMM - Testing Positif ou Testing Négatif». Pour les AMM issues de procédures MRP et DCP le numéro de procédure devra également être précisé dans l'en-tête des e-mails.

Les modèles de lettres (différents pour un testing négatif et un testing positif) sont accessibles depuis les formulaires de l'application ANSM – Step 2 (ces lettres sont strictement identiques à celles préconisées par l'EMA et le CMDh.)

Documents à fournir

- En cas de confirmation qu'aucune nitrosamine n'a été détectée: vous n'avez pas à transmettre la documentation concernant la réalisation des essais mais elle doit être disponible sur demande.
- En cas de confirmation de la détection de nitrosamine(s) : vous devez transmettre les documents mentionnés dans la lettre (**fichier excel avec les résultats du testing et rapport d'investigation préliminaire**). Il pourra également vous être demandé de fournir les méthodes d'analyses utilisées pour l'identification et la quantification des nitrosamines.
- Si la détection de nitrosamine(s) est supérieureaux des limites établies : vous devez transmettre en plus des éléments précédemment demandés : **fichier excel avec les résultats du testing, rapport d'investigation préliminaire, les méthodes d'analyse utilisées, les « root causes » possibles, le plan d'atténuation du risque et l'évaluation bénéfice/risque**). Une déclaration de Défaut Qualité devra également être faite en parallèle auprès de nos services selon la procédure habituelle (dvs.defauts-qualite@ansm.sante.fr .)

Etape 3 : Modifications de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Si une modification de l’AMM est nécessaire suite à la mise en évidence de la présence de nitrosamines, un dépôt de demande modification du dossier d’AMM pourra être envisagé.

Le titulaire doit compléter les tests confirmatoires et soumettre sa demande de modification au plus tard :

- Le 26 septembre 2022 pour les médicaments chimiques
- Le 1er juillet 2023 pour les médicaments biologiques

De manière à respecter ces dates limites, les résultats des tests confirmatoires (Step 2) devront être transmis à l’ANSM suffisamment à l’avance.

Si nécessaire, des informations concernant les dépôts de modification du dossier d’AMM pourront être précisées sur le site Internet de l’ANSM ultérieurement.

Contact : nitrosamines@ansm.sante.fr