



Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# Certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP) et contenu des dossiers d'AMM

Direction des Métiers Scientifiques/ Pôle Pharma Chimie  
Comité d'Interface  
GT Amélioration des processus  
5 juin 2024



## CEPs dans les dossiers d'AMM ou de variations

- **Procédure utilisée par les fabricants de la substance active (SA) pour déposer les données des substances pharmacopée à l'EDQM**
- **Largement référencée dans les dossiers d'AMM ou de VAR**
- **Avec l'incident des Sartans, nécessité de clarifier certains aspects non seulement pour les fabricants des SA mais aussi pour les demandeurs/titulaires d'AMM**
- **Les textes de référence dans la réglementation UE pour cette procédure :**
  - Annexe I à la Directive 2001/83, section 3.2. (7)
  - Gdl on Summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier, CHMP/QWP/297/97 Rev 1 corr en force depuis **2005** (un peu ancien)
  - Gdl classification variations (sous revision)

# QWP Q&A 'How to use a CEP in the context of a MAA or a MAV'

EMA/CHMP/CVMP/QWP/5/2024 (CHMP endorsement January 2024)

## Objectifs

- Clarifier les responsabilités des demandeurs/titulaires lorsque la SA est couverte par un CEP
  - Titulaires responsables de la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament durant tout son cycle de vie
  - Niveau de connaissance des titulaires devrait être tel qu'ils pourraient prendre la responsabilité de la qualité de la SA
- Recommander une meilleure communication entre les titulaires/demandeurs et détenteurs des CEPs et insiste sur le partage de l'information
- Mettre l'accent sur les aspects additionnels de l'évaluation du dossier en relation avec le produit fini => données à générer par le demandeur/titulaire et à décrire dans le module 3, si nécessaire
- Constitue une partie de réponses aux recommandations de l'exercice sur les Sartans (LLE) sous le leadership du QWP

# Contenu du Q&A

## 1. Introduction

- Champ applicable à un excipient couvert par un CEP et utilisé en tant que la SA
- Plusieurs aspects pourraient s'appliquer aux ASMFs

## 2. Summary of MAH/ Applicant responsibilities

- Titulaire responsable aussi de la qualité de la SA
- Niveau de leur connaissance sur l'AS important → il est attendu qu'ils aient accès à une information équivalente au contenu de la partie ouverte d'un ASMF via les quality agreements (voir RP GMP and MAH, EMA/419517/2021 version 2)
- Coopération, communication et partage de l'information via les quality agreements

## 3. Information to be included in the MA application/dossier (paragraphe sur Herbal CEPs et Héparines discutés respectivement avec QDG du HMPC et BWP)

## 4. Changes to the CEP status (when CEP is revised, suspended or withdrawn) (discuté avec IWG, groupe des inspecteurs)

## Section 3, Information à inclure dans le dossier d'AMM

### QP declaration et sites

- **Déclaration QP valide** incluant tous les sites impliqués dans le procédé de fabrication de la SA (intermédiaires et sites des traitements physiques ex: micronisation, lyophilisation)
- **Si pas de sous titre CEP**: grade non soumis ou non revendiqué dans le dossier CEP mais le traitement physique est cependant réalisé → ce site devrait faire partie du QP declaration
- **Principe** : Titulaire/ demandeur devrait avoir connaissance de la totalité de la chaîne de fabrication de la SA et la QP declaration devrait inclure tous les sites indépendamment du fait qu'ils soient **mentionnés ou non** sur le CEP
- **Section S.2.1. Manufacturer(s) du dossier d'AMM** : Tous les sites de fabrication incluant les sites de contrôle/ testing de la SA devront être mentionnés

## Section 3, Information à inclure dans le dossier d'AMM

### S.3.2. Impuretés et S.4.5. Justification des spécifications

**Principe** : le Titulaire/demandeur devra considérer la posologie, la durée de traitement et la voie d'administration de son médicament dans lequel la SA couverte par un CEP est à utiliser

- Evaluation du dossier CEP dont les impuretés est 'stand alone' en lien avec les voies d'administration et posologies connues et décrites dans des ouvrages tel que Martindale
- Nécessité de discuter avec le détenteur du CEP et éventuellement générer ses propres données afin de déterminer si la stratégie de contrôle pour les impuretés serait adéquate
- Attention aux impuretés mutagènes dont les limites selon ICH M7 change avec la durée de traitement ainsi que la posologie
- Attention aux amines vulnérables résiduelles mentionnés ni sur le CEP ni dans la liste de transparence de la monographie Ph. Eur.

## Section 3, Information à inclure dans le dossier d'AMM

### S.4.1. Specification (MAH/ applicant/ FPM active substance manufacturer)

**Principe : le MAH/FPM devrait avoir un jeu de spécification concernant la SA**

- **Spécification devrait inclure** : les **attributs** de la monographie **Ph. Eur.** ainsi que **tous les paramètres mentionnés sur le CEP**. A cela s'ajoute tous les attributs nécessaires afin de s'assurer de la qualité de la SA pour l'utilisation dans un produit fini spécifique (exemple: taille des particules, forme polymorphique, qualité microbiologique, endotox bactériennes, impuretés élémentaires si applicable,.....) **Préciser l'origine de chaque spécification: Ph. Eur ou CEP ou en lien avec le PF)**
- **Possibilité d'avoir différentes spécifications en raison des voies de synthèse différentes si plusieurs sources de SA avec CEPs/ ASMFs**
- **Si plusieurs sources**, nécessité d'avoir un seul jeu de spécification **compilé** tenant compte du profil d'impuretés de chaque source

## Section 3, Information à inclure dans le dossier d'AMM

### S.4.2. méthodes analytiques et S.4.3. validation analytique (4 situations)

**Principe : les méthodes analytiques utilisées par le MAH/ applicant/ FPM devraient être décrites dans le dossier d'AMM.**

1. Utilisation de méthodes décrites dans la monographie Ph. Eur. de la SA → déclaration suffisante.
2. Utilisation de méthodes analytiques identiques que le détenteur du CEP
  - a) Les méthodes sont annexées au CEP : ces méthodes devront être référencées dans le dossier d'AMM et la validation non nécessaire.
  - b) Les méthodes ne sont pas annexées au CEP car considérées alternatives : ces méthodes sont à décrire dans le dossier d'AMM avec une déclaration que ces méthodes sont les mêmes évaluées par l'EDQM. La validation n'est pas exigée.
3. Utilisation de méthodes analytiques in-house (non utilisées par le détenteur du CEP) : en cas d'utilisation des méthodes analytiques propres à MAH/FPM, elles sont à décrire avec leur validation. (Méthodes chromatographiques ou autre exemple: détermination de la taille des particules)

## Section 3, Information à inclure dans le dossier d'AMM

### S.4.4. Analyse de lots

**Principe : la source de la SA devrait être qualifiée selon les BPFs, partie I, chapitre 5 (production/ starting materials)**

- Un nombre de lots suffisants devra être testé par le FPM, typiquement 3 lots si moins à justifier.
- Conformité de résultats pour les attributs de la monographie + paramètres mentionnés sur le CEP ainsi que les attributs critiques additionnels en lien avec le produit fini selon les spécifications du MAH/ applicant/ FPM en S.4.1.

### S.4.5. Justification des spécifications

Justification attendue en particulier concernant les attributs en lien avec le produit fini, voir aussi pour les impuretés

**S.5., S.6., et S.7.** décrit dans le Q&A mais en général assez correctement présentées dans le dossier

## Section 3, Information à inclure dans le dossier d'AMM

### Situations spécifiques, liste non exhaustive

- SA utilisée comme intermédiaire mais couvert par un CEP
- SA avec des caractères physico-chimiques importants pour la performance du PF tel que polymorphisme, taille des particules → information à inclure dans le dossier d'AMM aussi en S.3.1. que **ce soit indiqué** comme grade/sous titre du CEP **ou Non**. Justification en ce qui concerne l'utilisation de ce grade de la SA dans le PF.
- SA micronisée mais aucun sous titre sur le CEP → détails de l'étape de micronisation à décrire dans la partie S du module 3 (S.2.1 pour les sites, S.2.2. description du procédé de micronisation, analyse de lots en S.4.4. et données de stabilité en S.7. pour déterminer la période de re-contrôle sur la SA micronisée).
- SA stérile avec grade / sous titre stérile sur le CEP
- Utilisation de matériel d'origine humaine ou animale → sécurité virale à documenter

## Section 3, Information à inclure dans le dossier d'AMM

Situations spécifiques, liste non exhaustive

- Qualité de l'eau utilisée à la dernière étape de la fabrication de la SA et utilisée dans une formulation parentérale → nécessité d'avoir des spécifications pour les endotox dans la SA
- La SA est un API-mix (SA + un excipient) → décrire le procédé de fabrication de l'API mix, le conditionnement et les données de stabilités dans les sections du module 3. Faire attention à la **composition du PF** (à l'AMM si plusieurs sources de SA ou en cas de variation pour introduire une nouvelle source de la SA).
- TSE CEPs
- CEPs pour les héparines et dérivés
- Herbal CEPs

## Section 4, Changement de statut du CEP

### Révisions de CEP

- Un CEP révisé remplace l'ancienne version
  - Le détenteur du CEP a la responsabilité de communiquer à son client pharmaceutique /titulaire d'AMM la version révisée et de l'informer des changements (modifs de sites, procédé, spécifications, etc)
  - Le titulaire d'AMM devrait être informé des changements concernant la SA même si ceux là n'ont pas conduit à la révision du CEP (quality agreements)
- ➔ **CEP Holders responsibilities towards their customers, PAVPH/CEP (21) 57** voir [www.edqm.eu](http://www.edqm.eu)
- Titulaires d'AMM à considérer les changements à leur tour et déposer les variations nécessaires
  - Concernant les révisions de CEP de type IA, B.III.1a.2.: possible d'omettre une version de CEP si des lots de SA couverts par cette version n'ont pas été utilisés dans la fabrication du PF (voir EMA Q&A post-autorisation procedural advice, [EMEA-H-19984/03 Rev. 107](#)) => **confirmation** nécessaire sur la **non utilisation de ces lots** et que les changements des CEPs omis n'impactent pas le PF + **lister les changements introduits** même pour les versions **omises**.
  - Section 4.1.1. Cadre dans lequel les lots couverts pour une ancienne version de CEP pourraient être utilisés

### CEP suspendu ou retiré

- Notification immédiate de la part des détenteurs CEP aux titulaires
- Titulaires d'AMM, à son tour, évalue l'impact sur le PF et notifie le NCA ou le supervisory authority => suivre le circuit habituel



***Merci de votre attention***

### Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'État).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis à vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

### Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.