



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
- 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.