



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Modification du Règlement variations Principaux changements

Comité interface – GT Améliorations des processus du 9 octobre 2024

Direction Réglementation et Déontologie

Modification du Règlement Variations

◆ 2024 : première révision relativement « simple »

- Simplifications et économie de ressources → WS et supergrouping
- Expérience acquise : certains types de modification sont revus (ex. médicaments bio → fin de la modification de type II obligatoire)
- Création de nouveaux item dans la classification : pour les médicaments et DM combinés (partie DM)

◆ A venir révision plus complexe qui impactera la Directive 2001/83/CE et le Règlement (CE) n° 726/2004

- Digitalisation : Outils informatiques
- Mise en œuvre du guideline ICH Q12 : « *Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management - Scientific guideline* »

Modification du Règlement Variations

- ◆ **Modification du règlement (EC) n°1234/2008 existant via un Acte délégué (pas de nouveau règlement en soi)**
- ◆ **Entrée en vigueur au 1^{er} janvier 2025**
- ◆ **Lignes directrices et classification : actuellement en cours de révision → entrée en vigueur prévue pour Q2 2025**

Informations générales

- ◆ **Suppression des informations relatives aux médicaments vétérinaires étant donné la législation à part depuis 2019** → nombreux impacts, sur le titre du règlement, le titres de certains chapitres et surtout sur la classification
- ◆ **Suppression des définitions relatives aux variations en elles mêmes (Art. 2)** → ont été introduites dans la directive 2001/83/CE et le règlement (CE) n°726/2004

Lignes directrices et unforeseen variations

◆ Mise à jour des lignes directrices dont la classification (Art.4)

- expressément prévue
- sera faite annuellement par la Commission Européenne sur proposition de l'EMA (qui travaillera avec les autorités compétentes)

◆ Procédure pour classer les modifications non prévues (Art.5)

- Délai allongé 60 jours au lieu de 45
- Précisions « pratiques » ajoutées sur la consultation de l'EMA ou du CMDh au cours de la procédure d'examen

TYPE IA → 3 modalités de soumission

◆ **Modification de type IA en ANNUAL UPDATE (Art. 8, 13a, 14)**

- Pour les AMM issues de procédures MRP/DCP, nationale et centralisée
- Soumission **au maximum dans les 12 mois** qui suivent la mise en œuvre => BPG du CMDh chapitre 3

Ne s'applique **PAS** aux modification de type IA **IN** qui restent soumises au fil de l'eau dès la mise en œuvre par le titulaire d'AMM

- Imposé sauf en cas d'autre possibilités

TYPE IA → 3 modalités de soumission

- ◆ **Modification de type IA via une procédure de grouping, super grouping ou de worksharing**
 - Soumission possible hors annual update
- ◆ **Modification de type IA en cas de dérogation des autorités**
 - Le RMS/EMA/Autorité compétente **peut déroger** à la soumission via l'annual update dans des cas justifiés ; ils seront détaillés dans le **BPG chapitre 6 du CMDh**

Motif de **NON recevabilité** en cas de soumission de modifications de type IA hors annual update / hors dérogation

TYPE IA / IAin → Supergrouping

◆ **SUPERGROUPING → procédure formellement introduite dans le règlement via un nouvel article (Art 7a ou 7bis)**

- Existait déjà en pratique (uniquement pour AMM MRP/DCP)
- **NOUVEAU** : AMM purement nationales peuvent être intégrées dans les supergroupings
- Changements **identiques** pour toutes les AMM / procédures incluses dans le super grouping (pas de product specific assessment)
- **Différentes situations** qui seront décrites dans le BPG chapitre 6 du CMDh

Worksharing rendu obligatoire

- ◆ La soumission des modifications (exceptées type IA seule) est faite en procédure de **WORKSHARING** : Art. 20

Ce n'est plus une option **c'est une OBLIGATION** (« *le titulaire suit la procédure de répartition des tâches* »)

- Aboutir à une harmonisation des conclusions et des libellés introduits dans les annexes de l'AMM (harmonisation dossier / annexes AMM n'est plus un pré-requis)
- Les modifications produit-spécifiques ne sont **toujours pas** permises
- Délai d'évaluation / calendrier : celui qui correspond au type de modification le plus élevé (déjà en pratique)
- La « Reference authority » peut réduire le délai d'évaluation si urgence (30 jours) ou peut l'augmenter à 90 jours en cas d'extension d'indication

Worksharing rendu obligatoire

- ◆ **La soumission des modifications (exceptées type IA seule) est faite en procédure de WORKSHARING : Art. 20**
- Choix de reference authority : par le titulaire d'AMM
- NB : CMDh recommande que soit choisi l'Etat qui est RMS pour le plus grand nombre d'AMM de MRP/DCP incluses dans le worksharing
- Motif de non recevabilité en cas de non respect
- Modification de la cover letter afin qu'il soit attesté par le titulaire que toutes les AMM concernés par la ou les modifications **sont bien incluses dans le worksharing**
- L'eAF pour les variations devra aussi être modifiée

Voir BPG chapitre 7

Worksharing avec plusieurs titulaires d'AMM

- ◆ **Exceptionnellement**, dans des cas justifiés et acceptés par les autorités, il sera possible d'avoir un Worksharing (modifications IB ou II) pour **plusieurs AMM de plusieurs titulaires**
- ◆ Recommandé notamment pour la soumission des résultats d'études (ex. PASS) réalisées par un consortium (plusieurs titulaires) → un seul dépôt / une seule procédure de Worksharing
- ◆ **Nouveauté introduite au paragraphe 11 de l'art. 20**

*Dans des **cas justifiés**, conformément aux lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1, avec l'accord des autorités compétentes des États membres et de l'Agence, le titulaire peut choisir de suivre la procédure de répartition des tâches [...] lorsqu'une **modification mineure de type IB**, une **modification majeure de type II** ou un groupe de modifications dont l'une au moins est une modification mineure de type IB ou une modification majeure de type II, ne contenant aucune extension, **se rapporte à plusieurs autorisations de mise sur le marché détenues par plusieurs titulaires dans plus d'un État membre.**»*

Médicament et DM combinés

◆ Introduction de modifications relatives au DM dans le cadre de médicament et DM combinés : changements sur la partie DM

- **en TYPE IA** : modifications liées à des changements apportés à un dispositif médical faisant partie intégrante du médicament ou utilisé exclusivement en association avec celui-ci et **qui n'ont aucune incidence** sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament
- **TYPE II** : modifications liées à des changements apportés à un dispositif médical faisant partie intégrante du médicament ou utilisé exclusivement en association avec celui-ci et qui sont susceptibles **d'avoir des répercussions significatives** sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament
- Modifications de l'annexe II du règlement paragraphe 1) relatif aux types IA et paragraphe 2) relatif aux types II et introduction des cas dans la classification

Vaccins Grippe et COVID

- ◆ **Vaccins COVID : possibilité de modifier leur composition en substance active (souches) comme pour les vaccins grippaux**
- Art 18 : relatifs aux changements apportés à la substance active pour les besoins de la mise à jour annuelle d'un vaccin antigrippal humain **ou d'un vaccin contre le coronavirus humain.**
- Pour les mises à jour annuelles des vaccins contre le coronavirus humain, cette procédure ne s'applique qu'après une annonce publique de l'EMA. L'annonce est publiée sur le portail web de l'EMA et précise le délai d'introduction de la demande

Tous vaccins/urgence santé publique

- ◆ Introduction pour d'autres vaccins des possibilités analogues de modification de la composition **pour faire face à une urgence de santé publique** : Art. 21
- les autorités compétentes peuvent ou, dans le cas d'autorisations centralisées de mise sur le marché, la Commission peut, lorsque certaines données pharmaceutiques, cliniques ou non cliniques ne sont pas disponibles, **accepter, à titre exceptionnel et temporaire, une modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché d'un vaccin** à usage humain contre le pathogène qui cause l'urgence de santé publique.

Révision des documents CMDh

◆ Documents CMDh qui sont en cours de mise à jour

- BPG for the Submission and Processing of Variations in the Mutual Recognition Procedure : **chapitres 1 à 8**
- EMA/CMDh explanatory notes on Variation application form
- Examples for acceptable and not acceptable groupings
- Position paper on common grounds seen for invalidation / delaying day 0 for Variations
- Q/A on variations
- Urgent safety restriction : Member State standard operating procedure

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.