

Direction : Direction des autorisations (DA)
Personnes en charge : Pascale Le Bleis

Comité d'Interface GT Amélioration des processus

Ordre du jour – Séance du mercredi 9 octobre 2024 de 14h30 à 16h00

N°	Points prévus à l'ordre du jour
1	Introduction
2	Règlementation sur les gaz à effet de serre fluorés
3	Modification du Règlement variations : Principaux changements
4	Retour de la réunion ad hoc concernant les CEP
5	Points divers

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)
LE BLEIS Pascale	Directrice adjointe – Direction des autorisations - ANSM
NUEZ Perrine	Cheffe du pôle VAR1 – Direction des autorisations - ANSM
MONTANIER Florence	Cheffe du pôle VAR2 – Direction des autorisations - ANSM
NEGELLEN Sophie	Cheffe du pôle AMM – Direction des autorisations - ANSM
VECHOT Christelle	Référente Réglementaire AMM et membre suppléant au CMDh Direction des autorisations - ANSM
CAVALIER Julie	Cheffe du pôle Réglementaire – ANSM Direction Réglementation et Déontologie - ANSM
GEYNET Mathilde	Evaluatrice au pôle réglementaire et représentante au CMDh – Direction Réglementation et Déontologie - ANSM
HOUDON Mouna	Directrice adjointe Direction de la maîtrise des flux et des référentiels - ANSM
VEYRIES Marie-Laure	Cheffe du Pôle Défauts qualité et ruptures de stock Direction de l'inspection - ANSM
CHADEFAUX Odile	GEMME
BAILLY Mathilde	LEEM
MARCHAL-PUGNAT Bénédicte	SANOFI FRANCE
BARAT Valérie	GSK
KAN-MALLET Gloria	SANDOZ
BERINI Frédérique	BMS
BOSSIS Odile	NERES
ARNAUD Daphné	BOIRON / NERES
VEILLE Sylvie	ZAMBON GROUP / NERES
DE LAJARTE Priscille	ARROW

I – ADOPTION DE L'ORDRE DU JOUR

L'ordre du jour proposé, présenté par Christelle Véchet, a été adopté.

II – DEROULE DE SEANCE

1. Règlementation sur les gaz à effet de serre fluorés

Voir présentation en annexe de l'ANSM.

Le Règlement (UE) 2024/573 relatif aux gaz à effet de serre fluorés applicable à compter du 1^{er} janvier 2025, aura un impact sur l'étiquetage et la notice des médicaments administrés par voie inhalée et contenant des gaz à effet de serre fluorés.

Les textes et recommandations précisant les modalités de mise en œuvre sont désormais publiés.

Les opérateurs sont invités à déposer les demandes visant à mettre à jour les annexes de l'AMM le plus tôt possible.

Il est à noter que, pour l'année 2025, une tolérance pourrait être accordée pour la mise en œuvre des modifications sur les lots commercialisés. Il pourra en effet être possible de continuer à libérer et distribuer des lots n'incluant pas ces nouvelles mentions jusqu'au 31 décembre 2025 à condition d'avoir soumis la variation/notification correspondante. Dans ce cadre exclusif, il n'est pas nécessaire d'informer l'ANSM de la distribution de ces lots.

Une attention doit être portée pour assurer la continuité d'approvisionnement de ces spécialités, avec le respect des stocks de sécurité lorsque cela est applicable.

A partir du 1^{er} janvier 2026, tous les lots devront être conformes.

2. Modification du Règlement variations

Voir présentation en annexe de l'ANSM.

Les principaux changements introduits par l'acte délégué au règlement (EC) n°1234/2008 ont été présentés.

Ces nouvelles dispositions seront applicables à compter du 1^{er} janvier 2025 alors que les lignes directrices relatives notamment à la classification des modifications entreront en vigueur Q2 2025 (date précise non connue à ce jour).

Une mise à jour des différents documents du CMDh relatifs aux modifications d'AMM sera publiée à compter de la fin octobre 2024 afin que les opérateurs puissent se mettre en conformité pour les dossiers qui seront soumis dès janvier 2025.

Le site internet de l'ANSM sera mis à jour en conséquence.

3. Retour de la réunion « ad hoc » concernant les CEP

Voir présentation en annexe de l'ANSM.

Une réunion « ad hoc » dédiée à la thématique des CEP a été organisée le 28 juin 2024 à la demande des participants du sous-groupe « Amélioration des processus » du comité d'interface, lors de la séance du 5 juin 2024.

Une restitution des sujets abordés au cours de cette réunion « ad hoc » et la position de l'ANSM pour chaque cas discuté, ont été présentés à l'ensemble des membres du sous-groupe.

4. Points divers

4.1. Instruction des demandes d'AMM en procédure nationale

Lors de la séance du 27 mars 2024, les membres du sous-groupe ont échangé avec l'ANSM sur des délais d'instruction allongés pour certaines demandes d'AMM en procédure nationale.

Depuis avril 2024, des mesures d'optimisation de traitement ont été mises en œuvre pour ces dossiers.

Un état d'avancement de la volumétrie des dossiers en recevabilité et en cours d'instruction a été présenté. Parmi les dossiers qui nécessitaient un pilotage optimisé, près de 38% des dossiers ont été finalisés ou sont en cours de finalisation, sur la période d'avril à septembre 2024.

En outre, toujours dans un objectif de réduire les délais d'instruction des demandes d'AMM, il a été rappelé aux industriels que les dossiers doivent être conformes aux standards actuels.

Il est rappelé que cela doit surtout être pris en compte, pour les dossiers dits « copie ». En effet, le dossier original doit en principe avoir été actualisé tout au long de son cycle de vie, via des modifications d'AMM en application des dispositions de l'article 23 de la Directive 2001/83/CE, avant le dépôt du dossier dit « copie ». Ainsi, un dossier « copie » conforme aux standards actuels à la date de dépôt, pourrait bénéficier d'un calendrier d'instruction accéléré.

Un point d'attention doit également être porté sur les dossiers dits « copie » dont l'AMM du dossier original n'est plus valide car abrogée ou caduque. Il est rappelé que ces dossiers « copie » doivent être conformes aux standards actuels, à la date de dépôt.

4.2. Date d'implémentation différée des modifications de type IA et IB et transfert de titulaire et/ou changement d'exploitant

Les délais de traitement des modifications de type IA et IB sont de 30 jours. Les demandes de transfert de titulaire et/ou changement d'exploitant sont généralement traitées en moins de 10 jours

Dans le cas où l'opérateur anticipe une date de mise en œuvre industrielle différée, la date de mise en œuvre effective envisagée doit être précisée et clairement indiquée dans la lettre de demande et l'e-AF. Dans certains cas (qui doivent rester exceptionnels), cette date peut être visée dans la notification de l'ANSM et, le cas échéant, prise en compte pour la publication sur la base de données publique des médicaments et le répertoire des spécialités pharmaceutiques.

Toutefois, ces modalités doivent être réservées à des situations exceptionnelles. En effet, de manière générale, le dépôt des demandes doit être effectué au plus proche de la date de mise en œuvre industrielle, pour une implémentation dans les meilleurs délais.

En cas de difficultés, en discuter avec l'ANSM en amont du dépôt de dossier.

4.3. Lien XEVMPD / PMS (guideline EMA vs. Instructions ANSM relatives aux codes NL/CIP/CIS)

Les opérateurs ont remonté l'information discordante entre les lignes directrices de l'EMA¹ (code NL) et les instructions de l'ANSM partagées lors de la réunion du GT du 27 mars 2024 (à savoir codes CIP ou code CIS).

Une mise à jour de ce Q&A de l'EMA est nécessaire, notamment pour faciliter la compréhension entre filiale et maison-mère, ce d'autant que, suite à une sollicitation auprès du help desk, l'EMA a recommandé à certains opérateurs de se conformer à leurs lignes directrices.

L'ANSM a confirmé avoir demandé une correction du Q&A auprès de l'EMA, et a également proposé à l'EMA de corriger les entrées pour remplacer les NL en codes CIS (ou CIP, le cas échéant). L'EMA n'a pas encore répondu.

L'ANSM confirme de nouveau que seuls les codes CIS et CIP doivent être indiqués (et non le code NL qui doit rester confidentiel).

Note post-réunion :

¹ voir Section 3.17.1.8 du "Q&A on Electronic submission of Article 57(2) data" : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/electronic-submission-article-572-data-questions-and-answers_en.pdf

En date des 29 et 30 octobre 2024, l'EMA a confirmé que les codes CIS/CIP devaient être utilisés, et qu'un document justifiant les codes revendiqués devait être transmis.

4.4. Pictogramme grossesse

Les opérateurs ont souhaité avoir des informations concernant ce projet qui va impacter l'étiquetage de nombreux médicaments, notamment en termes de modalités d'implémentation du pictogramme mis à jour sur les lots commerciaux.

L'ANSM a indiqué que la consultation publique ouverte jusqu'au 17 octobre 2024 porte notamment sur le niveau de risque, les critères d'apposition et les visuels associés.

Les modalités et délais de mise en œuvre de ces pictogrammes n'ont pas encore été fixés ; ils le seront dans le cadre des textes réglementaires à venir. Les opérateurs seront consultés en temps utile.

Par ailleurs, l'ANSM a pris note que les opérateurs souhaitent un délai de mise en œuvre raisonnable, ainsi que la possibilité de ne pas détruire les stocks existants.

4.5. Nitrosamines

Les opérateurs ont souhaité connaître les recommandations de l'ANSM dans le cas où de nouvelles impuretés nitrosamines dérivées de la substance active (NDSRIs) doivent être testées, suite à la publication de nouvelles recommandations US/EU dans l'Appendix 1² du « Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products ³».

Ce point est abordé à la question Q5 du Q&A précité :

5. What to do if after submission of step 1 and /or step 2 responses, new information (e.g. related to new potential risk factors or root causes) is identified?

In particular, MAHs should note the risk of formation of nitrosamine impurities from active substances (or their related impurities) containing a vulnerable amine during finished product formulation and/or storage due to the presence of traces of nitrites. This has been recently elaborated as a risk factor to Q&A 4 (bullet 8) based on understanding gained during the call for review. MAHs that did not take into account this risk as part of step 1 response for their products containing active substances with vulnerable amines should reconsider their original step 1 risk evaluations in light of this new information and proceed to step 2 confirmatory testing as appropriate (see also Appendix 1).

Par conséquent, les opérateurs sont invités à effectuer de nouveau l'analyse de risque « Step 1 » et les testings requis « Step 2 » (si applicable), puis à soumettre par voie électronique les éléments de réponses via la boîte email dédiée nitrosamines@ansm.sante.fr.

Par ailleurs, les opérateurs ont noté un impact sur l'instruction de certains dossiers de demande AMM. L'ANSM a indiqué en retour que la problématique des impuretés nitrosamines n'est pas nouvelle pour les demandes d'AMM et que depuis plusieurs années les requis sont détaillés dans les différents documents disponibles. L'ANSM a confirmé qu'un groupe de travail européen et, dans certains cas, un groupe de travail international (incluant notamment la FDA et Santé Canada) doivent être sollicités, selon l'impureté nitrosamine détectée, pour déterminer l'*acceptable intake* pour la nouvelle impureté (si l'AI n'a pas encore été publiée à l'Appendix 1).

Quelle que soit l'approche proposée par le demandeur pour le calcul de l'AI (CPCA ou autre), l'avis du groupe de travail européen a minima est requis.

Cela peut donc retarder de manière significative l'instruction de certains dossiers d'AMM concernés.

² <https://www.hma.eu/human-medicines/cmdh/nitrosamine-impurities.html>

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/opinion-any-scientific-matter/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders-applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726-2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf

4.6. Produits combinés

Le Q&A sur les dispositifs médicaux aborde de nombreux points concernant la mise en œuvre du règlement MDR pour les produits combinés et notamment les questions liées aux mesures transitoires. Les OP ont partagé une liste de questions sur son impact réglementaire sur les produits combinés aux dispositifs médicaux.

Par ailleurs, en réponse à une demande des opérateurs, l'ANSM précise qu'elle ne prévoit pas de publier des recommandations pour préciser les informations sur le DM associé à faire apparaître dans l'information produit (RCP, notice).

Note post-réunion :

A l'issue de la réunion, les opérateurs ont souhaité des clarifications quant aux responsabilités du titulaire de l'AMM du médicament :

Dans le cadre d'un produit combiné concerné par l'article 117 du MDR

1- Si le dispositif médical est déjà marqué CE, le produit intégral étant régi par la réglementation médicament, le statut de distributeur tel que défini à l'article 14 du MDR n'est pas applicable. En revanche un contrat doit être mis en place qui définit les obligations de chaque partie (titulaire de l'AMM et fabricant réglementaire du DM) notamment en termes de vérification à réception et de vigilances.

2- Si le dispositif n'est pas marqué CE, nous considérons que le titulaire de l'AMM ou l'exploitant sera considéré comme fabricant du DM (et non distributeur). Mais le produit intégral reste régi par la réglementation médicament

Dans tous les cas, il semble impératif qu'un contrat soit établi entre les 2 parties.

Pour ce qui concerne la documentation : pour le cas 1, c'est au fabricant qui a obtenu le marquage CE de détenir la documentation ce qui n'exclut pas que celle-ci soit aussi disponible auprès de l'exploitant ou du titulaire de l'AMM. Pour le cas 2, c'est au fabricant au sens réglementaire de détenir la documentation donc l'exploitant ou titulaire de l'AMM.

A ce stade, il s'agit d'une position ANSM et nous n'avons pas l'interprétation européenne. Cet avis est susceptible d'évoluer si il y a un positionnement de l'EMA.