



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Modification du Règlement variations

Focus sur les modifications de type IA et les procédures de Worksharing

Comité interface – GT Améliorations des processus – 12 février 2025

– DRD / CMDh

Modification du Règlement Variations

- ◆ **Modification du règlement (EC) n°1234/2008**
existant via un acte délégué, **entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2025**
- ◆ **Lignes directrices et classification** : actuellement en cours de finalisation / adoption par la Commission européenne → publication prévue pour **T2 2025 avec possible période transitoire pour la mise en œuvre**

TYPE IA : modalités de soumission

Annual update (1/2)

◆ Soumission via un ANNUAL UPDATE

- Pour les modifications de type IA (hors IAin) **mises en œuvre depuis le 1^{er} janvier 2025** quelle que soit la procédure (nationale, centralisée, MRP/DCP)
- Soumission de l'annual update **au plus tôt 9 mois après la mise en œuvre de la première modification de type IA et au maximum 12 mois après sa mise en œuvre**
- Au plus tôt 9 mois : permet de resoumettre dans le délai imposé de 12 mois en cas de refus/non recevabilité
- Annual update : à soumettre **par AMM/produit**
- Autres possibilités : grouping, supergrouping, ou cas dérogatoires

TYPE IA : modalités de soumission

Annual update (2/2)

◆ Soumission via un ANNUAL UPDATE

NB : Toute modification de type IA mise en œuvre en 2024, dont la soumission est prévue durant l'année 2025 est soumise selon les anciennes dispositions → possible en dehors de l'annual update

◆ Attention : modifications de type IAIN non concernées

- L'annual update ne s'applique PAS aux modification de type IAIN qui **restent soumises au fil de l'eau** dès la mise en œuvre par le titulaire d'AMM
- Une modification de type IAIN peut toutefois être incluse dans l'annual update **uniquement** si celui-ci est soumis immédiatement après la mise en œuvre de la modification de type IA_{IN}

TYPE IA / IAin : modalité de soumissions Supergrouping (1/2)

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

- Une ou plusieurs modifications de type IA et/ou type IAIN pour **plusieurs AMM du même titulaire** peuvent être soumises via une seule notification
- Codes de modification des Chapitres A et B (dans la future classification : Chapitres E et Q)
- Changements **identiques** pour toutes les AMM / procédures incluses dans le supergrouping (pas de product specific assessment)
- Existait déjà en pratique (uniquement pour les AMM MRP/DCP)
- Les AMM purement nationales peuvent être intégrées dans les supergroupings (nouveau)

TYPE IA / IAin : modalité de soumissions Supergrouping (2/2)

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

- Supergrouping uniquement pour des AMM purement nationales est également possible
- Pour rappel, des échanges avec les autorités sur ces cas de supergroupings sont à privilégier
- Attention aux cas où de très nombreuses AMM sont concernées : les produits doivent être listés dans l'application form (et PAS en annexe)

BPG CMDh
chapitre 6

ATTENTION : à ce stade, il n'est **pas** possible d'inclure des AMM
enregistrées en procédure centralisée

TYPE IA : modalités de soumission Grouping

◆ **Soumission via un grouping possible**

- avec une/des modification(s) de type IB et/ou type II
- si intérêt à être groupées, en conformité avec les exigences de l'annexe III du règlement
- si cas non prévu à l'annexe III du règlement, l'avis de l'autorité doit être demandé au préalable (« grouping complexe »)

Cf document CMDh « **Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products** »

TYPE IA : modalités de soumission

Modification isolée → Cas dérogatoires

◆ **Modification de type IA (hors IAin) :** **pas de soumission de façon isolée sauf dérogations**

- lorsque la modification de type IA vise à résoudre une situation de tension d'approvisionnement, en accord avec l'avis du MSSG (Executive steering group on shortages and safety of medicinal products)
- lorsque la modification de type IA vise à répondre à une urgence de santé publique, sur avis des autorités compétentes ;
- lors d'une mise à jour du dossier d'AMM avant une inspection de routine ou avant un transfert de titulaire ;
- sur demande des autorités compétentes, dans des cas exceptionnels ;
- lorsque la modification de type IA a été précédemment refusée dans le cadre d'un annual update et que l'autorité compétente a demandé une nouvelle soumission immédiate

Le RMS/l'autorité compétente peut déroger dans ces cas

TYPE IA : modalités de soumission

◆ **Modification de type IA** : Article 8 du règlement modifié comme suit (cf aussi articles 13a et 14)

- (1. Lorsqu'une modification mineure de type IA est effectuée, le titulaire soumet simultanément à l'ensemble des autorités compétentes une notification contenant les éléments visés à l'annexe IV. Cette notification est soumise dans les douze mois qui suivent la date de mise en œuvre de la modification en tant que **mise à jour annuelle** pour toutes les modifications mineures de **type IA**, ou est soumise dans le cadre d'un **groupe de modifications** conformément à l'article 7, paragraphe 2, premier alinéa, points b) et c), ou dans le cadre d'un **supergroupe** de modifications conformément à l'article 7 *bis*.

[...] **cas dérogatoires**

Par dérogation au premier alinéa, dans des cas justifiés, l'autorité compétente de l'État membre de référence peut accepter la soumission immédiate de la notification après la mise en œuvre de la modification.»

Worksharing obligatoire (1/2)

◆ **Soumission des modifications (exceptées type IA) est faite en procédure de WORKSHARING**

Ce n'est plus une option **c'est une OBLIGATION** depuis le **1^{er} janvier 2025**
(« 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**
- 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 / grouping complexe

Voir BPG CMDh
chapitre 7

Worksharing obligatoire (2/2)

◆ Soumission des modifications (exceptées type IA) est faite en procédure de WORKSHARING

- Choix de reference authority : par le titulaire d'AMM qui propose différentes autorités

Le CMDh recommande que soit choisi l'Etat qui est RMS pour le plus grand nombre d'AMM de MRP/DCP/nationales incluses dans le worksharing

- Modification de la cover letter : le titulaire doit attester que **toutes les AMM concernées** par la ou les modifications **sont bien incluses dans le worksharing**

- L'eAF pour les variations est également modifiée en ce sens : cf version 1.27.0 et son [Explanatory Note](#)

Motif de NON recevabilité en cas de non respect

« Position paper common grounds seen for invalidation/delaying day 0 for variations »

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.**»*

Révision de différents documents

◆ Documents CMDh qui ont été mis à jour

- BPG for the Submission and Processing of Variations in the Mutual Recognition Procedure : **chapitres 1 à 8**
- 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
- EMA/CMDh explanatory notes on Variation application form

Révision de différents documents

◆ Variation application form

Declaration of the applicant about the submission(s) of the same variation (or group of variations) in other Member States / EMA.

■ The applicant confirms that the same variation (or group of variations) does not apply to any other marketing authorisation held by the same holder (*only applicable for Type IB and/or Type II variations*).

Note

◆ **Le site internet ANSM et l'avis aux demandeurs d'AMM sont en cours de révision**

The background of the slide is a solid teal color. A white diamond shape is positioned on the left side, partially overlapping the teal area. The diamond is tilted and has a thin white outline.

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.