

Modalités de soumission des conclusions des analyses de risque en lien avec la formation d'impuretés nitrosamines

Comité d'interface – Sous-groupe Amélioration des processus

17 juin 2026

Ordre du jour

- 1- Contexte**
- 2- Dans le cadre des demandes de modification d'AMM**
- 3- Dans le cadre d'une nouvelle demande d'AMM**
- 4- Démarches en ligne**

1- Contexte (1/2)

Conformément à l'avis du CHMP rendu à l'issue d'une procédure selon l'article 5(3) du règlement (CE) n°726/2004¹, les opérateurs doivent évaluer le risque de formation d'impuretés nitrosamines, et prendre toutes les mesures pour réduire ce risque.

=> le **rapport d'analyse de risque** de formation d'impuretés nitrosamines ("**risk assessment report**" (**RAR**)) est établi en évaluant les sources potentielles d'impuretés nitrosamines dans toute la chaîne de fabrication du produit fini (substance active, excipients, procédé de fabrication et équipements).

¹https://www.ema.europa.eu/en/documents/opinion-any-scientific-matter/nitrosamine-impurities-final-outcome-article-53_en.pdf

1- Contexte (2/2)

- **Communication aux autorités selon une approche par étapes**

Step 1 : « Risk evaluation »

- Absence ou présence de risque (« no risks » / « risk »)

Step 2 : Tests confirmatoires

- si le risque de présence de nitrosamine est identifié, le laboratoire procède aux tests confirmatoires pour juger de la nécessité de mise en place des CAPAs

Step 3 : dépôt des modifications d'AMM afin de mettre en œuvre toutes les mesures permettant de réduire le risque (CAPA).

- **RETEX :**

Certains opérateurs soumettent le RAR à l'occasion de demandes de modification d'AMM, sans que cela soit justifié : le RAR n'a aucun lien avec le changement revendiqué.

2- Dans le cadre d'une demande de modification d'AMM (1/2)

Règle générale :

Le RAR **ne doit pas être déposé** dans une demande de modification(s) **SAUF si et seulement si**

- 1) la nature de la modification est susceptible d'avoir un impact sur le risque de formation d'impuretés nitrosamines, et/ou
- 2) il constitue un élément probant pour justifier l'approbation de la modification revendiquée
- 3) il s'agit d'une demande de modification(s) de type IB ou II.

Exemples :

- à l'occasion d'une nouvelle source SA (avec des impuretés amine vulnérables pouvant réagir avec la nitrite des excipients dans la formulation)
- changement de formulation de PF et SA ayant une amine vulnérable,

2- Dans le cadre d'une demande de modification d'AMM (2/2)

En dehors de la règle générale, le **RAR n'a pas lieu d'être soumis**.

Aussi, il a été convenu que les variations dans lesquelles un RAR a été soumis, seraient traitées comme suit :

- **s'il s'agit d'une modification de type IA/IA (dont supergrouping et annual update) :**
La modification peut être approuvée. En revanche le **RAR ne sera pas évalué et le RAR devra être supprimé du Module 3** (« closing sequence »).

NB : Dans le cas où une modification de type IA/IAIN justifierait la transmission d'une analyse de risque, le titulaire devra la surclasser en type IB.

- **s'il s'agit d'une modification de type IB ou II :**
Le titulaire doit justifier la soumission du RAR. A défaut, le **RAR ne sera pas évalué et le RAR devra être supprimé du Module 3** (soit en cours d'instruction soit en « closing sequence »).

3- Dans le cadre d'une nouvelle demande d'AMM

Le **RAR** doit être **systématiquement soumis**, et lorsqu'un risque est identifié, les résultats des **tests confirmatoires** doivent être versés.

4- Démarches en ligne

2 canaux complémentaires :

1) ANSM database

- Une application dédiée a été développée par l'ANSM pour la transmission des conclusions. Elle est accessible grâce à des codes confidentiels qui ont été transmis par courrier à chaque titulaire
- L'application est accessible à partir du site Internet de l'ANSM
<https://ansm.sante.fr/actualites/procedure-pour-la-transmission-a-lansm-des-resultats-de-levaluation-du-risque-de-presence-dimpuretes-nitrosamines-dans-les-medicaments-chimiques-et-les-medicaments-biologiques>

2) Boîte email nitrosamines@ansm.sante.fr

4- Démarches en ligne :

En cas de mise à jour de l'analyse de risque (1/2)

Lorsque la mise à jour modifie :

Cas 1) soit la **conclusion du Step 1 est modifiée** notamment en cas de risque (ex. pour une **nouvelle nitrosamine**) :

- la conclusion **des tests confirmatoires** (Step 2) doit être transmise à la boîte aux lettres nitrosamines@ansm.sante.fr avec les documents :

[Step 2 - No nitrosamine detected response template](#)

[Step 2 - Nitrosamine detected response template \(docx\)](#)

[Step 2 - Nitrosamine detected above acceptable intake or new nitrosamine detected response template \(xls\)](#)

4- Démarches en ligne : En cas de mise à jour de l'analyse de risque (2/2)

Cas 2) soit le **Step 1** était déjà positif et le **Step 2** est modifié

☐ exceeding the AI or exceeding the lifetime excess cancer risk of 1:100,000. Therefore, I enclose testing results in ppm and interim investigation report including, risk mitigating plan and benefit / risk assessment⁺. <Complete "Step 2 Nitrosamine detected above AI or new nitrosamine detected response template">.

☐ not exceeding the AI or the lifetime excess cancer risk of 1:100,000 but its content is above 10 % the AI. I declare that I intend to submit the following variation scope <indicate scope> by <Indicate timeline>²

☐ is consistently below 10 % of the AI or the risk level of 1:100,000 and therefore no variation will be filed.

=> La nouvelle conclusion **des tests confirmatoires (Step 2 update)** doit être transmise à la boîte aux lettres nitrosamines@ansm.sante.fr avec la V n°xx des documents :

[Step 2 - No nitrosamine detected response template](#)

[Step 2 - Nitrosamine detected response template \(docx\)](#)

[Step 2 - Nitrosamine detected above acceptable intake or new nitrosamine detected response template \(xls\)](#)

=> **modification de l'ANSM database** (*Date d'implémentation à venir*)

4- Démarches en ligne : Questions & Réponses

Question 1 : *Est-il possible de permettre la modification du formulaire après sa soumission pour y apporter des corrections et compléments ?*

Réponse 1 : Oui, prochainement. *(Date d'implémentation à venir)*

Le répondant pourra revenir sur le questionnaire et effectuer les modifications.

En parallèle des formulaires envoyés : bien indiquer que l'application a été modifiée.

Question 2 : *Est-il possible de permettre le téléchargement de la version complète du formulaire tel que soumis, afin d'en assurer l'archivage et la traçabilité ?*

Réponse 2 : Oui, prochainement. *(Date d'implémentation à venir)*

Sur la page d'accusé de réception, il sera possible d'afficher le questionnaire complet après saisie, afin que le titulaire puisse l'enregistrer et l'archiver.

Formulaire bien reçu. Merci de votre participation ! Au besoin, veuillez cliquer sur le bouton "Visualisation des données saisies" pour consulter et enregistrer le questionnaire

[Visualisation des données saisies](#)

Back-up slides

Démarches en ligne – Rappels² (1/2)

Pour rappel, de manière générale, les documents à fournir sont :

- En cas de **confirmation qu'aucune nitrosamine n'a été détectée** :

Vous n'avez pas à transmettre la documentation concernant la réalisation des essais mais elle doit être disponible sur demande.

- En cas de **confirmation de la détection de nitrosamine(s)** :

Vous devez transmettre les documents mentionnés dans la lettre (**fichier excel avec les résultats du testing et rapport d'investigation préliminaire**). Il pourra également vous être demandé de fournir les méthodes d'analyses utilisées pour l'identification et la quantification des nitrosamines.

²<https://ansm.sante.fr/actualites/procedure-pour-la-transmission-a-lansm-des-resultats-de-levaluation-du-risque-de-presence-dimpuretes-nitrosamines-dans-les-medicaments-chimiques-et-les-medicaments-biologiques>

Démarches en ligne – Rappels (2/2)

- Si la **détection de nitrosamine(s)** est supérieure aux limites établies :

Vous devez transmettre en plus des éléments précédemment demandés : **fichier excel avec les résultats du testing, rapport d'investigation préliminaire, les méthodes d'analyse utilisées, les « root causes » possibles, le plan d'atténuation du risque et l'évaluation bénéfice/risque**. Une déclaration de Défaut Qualité devra également être faite en parallèle auprès de nos services selon la procédure habituelle (dvs.defauts-qualite@ansm.sante.fr)

Le rapport d'analyse de risque nitrosamines doit être tenu à disposition et communiqué à l'ANSM sur demande.

Merci pour votre attention

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- 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.