

NOTE POUR LA COMMISSION DES COMMUNAUTES EUROPEENNES

OBJET : Réponse à la consultation publique relative à la révision des règlements (CE) n° 1085/2003 et (CE) n°1084/2003 relatifs aux modifications des autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires.

Les autorités françaises ont l'honneur de transmettre à la Commission européenne les éléments de réponses à la consultation relative à la révision des règlements (CE) n° 1085/2003 et (CE) n°1084/2003 relatifs aux modifications des autorisations de mise sur le marché des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires.

Vous trouverez ainsi en annexe les observations des autorités françaises sur les documents soumis à cette consultation.

ANNEXE

Réponse à la consultation publique sur la révision des règlements européens « variations »

La consultation publique porte d'une part sur le «public consultation paper » et, d'autre part, sur le projet de règlement.

Observations sur le « Public consultation paper »

● Le « key item 1 » concernant les autorisations de mise sur le marché nationales n'appelle pas d'observation.

● S'agissant du « key item 2 » relatif à la Conférence Internationale d'harmonisation (ICH), le champ des modifications susceptibles d'intervenir dans le cadre d'un « design space » étant insuffisamment connu, le rapport annuel récapitulatif de ces changements, précédemment envisagé dans le « consultation paper » du 20 octobre 2006, doit être maintenu.

En effet, ce concept de « design space » doit être davantage précisé avant de pouvoir être utilisé. Il convient de relever que le « design space » n'est pas clairement énoncé dans le guideline ICH Q8. De nombreuses questions restent encore en suspens. C'est le cas notamment de la qualification d'un mouvement au sein du «design space». En effet, dans la mesure où les paramètres de fabrication et les paramètres descriptifs des propriétés du produit ne sont jamais des valeurs uniques mais souvent des intervalles ou des valeurs assorties de marges, mêmes implicites, il convient de bien préciser la notion de « modification » au sein du «design space».

Par ailleurs, si le concept de «design space» devait être adopté, il conviendrait alors d'indiquer que toute modification de la composition du médicament doit être exclue de son champ. Il ne pourrait pas en effet être appliqué par tous les industriels, sur toute la chaîne de production et pour tous les produits.

ICH Q9 et Q10 sont en outre des référentiels relatifs respectivement à la gestion des risques et aux systèmes de gestion de la qualité. Il ne peut être considéré qu'une modification déposée dans ce cadre présente d'emblée moins de risques pour la santé publique. Par ailleurs, il convient de se demander comment la conformité à Q9 et à Q10 sera appréciée.

En ce qui concerne Q10, le concept existe déjà dans le guide européen des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) qui seront actualisées en termes de « pharmaceutical quality system » (PQS) et Q10 sera publié en annexe au dit guide, comme un modèle possible de PQS. Il en va de même pour Q9, publié comme annexe 20, et qui sera un modèle possible de « quality risk management » (QRM).

Le PQS sera évalué au cours d'une inspection classique des BPF et, par conséquence, intégré au certificat BPF : il sera vérifié lors de l'inspection sur les sites de fabrication, mais ne donnera pas lieu à une certification spécifique. Q10 concerne tout le cycle du médicament et il n'est pas prévu de vérifier son application en amont de la fabrication, notamment lors des phases d'étude, de développement et d'essais.

En tout état de cause, les modalités de mise en œuvre de Q9 et Q10 ne sont pas claires, c'est la raison pour laquelle un « implementation group » (avalisé par le comité de pilotage ICH)

devrait être mis en place en juin 2008. Il devra envisager la mise en œuvre intégrée des principes ICH Q8 (développement pharmaceutique), Q9 et Q10. Le processus en est donc à son début. Il est par conséquent trop tôt pour garantir que la conformité à Q9 et Q10 puisse permettre une procédure d'évaluation des variations plus flexible, étant indiqué que, en tout état de cause, cette procédure devrait être mieux décrite et précisée.

Aussi, les autorités françaises sont défavorables à la notion de « compliance with Q9 and Q10 ». Cette notion pourrait mener à un genre de certification Q9 et Q10 des sites de fabrication des médicaments, ce qui ne va pas dans le sens de ce qui est développé par le « Inspectors Working Group » de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et qui a déjà été accepté par la Commission européenne dans la modification du guide européen des BPF. En effet, il est préférable de parler de QRM à la place de Q9 (qui doit être considéré comme un exemple de QRM) et de PQS à la place de Q10 (qui lui aussi doit être considéré comme un exemple de PQS).

- S'agissant du « key item 3 » qui concerne la procédure « do and tell » pour les variations de type IA, il convient de relever qu'aucune procédure n'est prévue en cas de désaccord de l'autorité compétente avec une modification notifiée dans le cadre d'une procédure « do and tell » et qui aura donc été mise en œuvre, potentiellement depuis plusieurs mois (cf articles 8, 12, 17 et 21 du projet de règlement). Il est indispensable de décrire la procédure applicable en cas de désaccord des autorités nationales avec le récapitulatif du titulaire. Par ailleurs, cette procédure ne pourrait être valable que grâce à un système d'inspection renforcée. Enfin, la rédaction de l'article 8 n'est pas identique à celle retenue pour la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) (cf article 12) et la procédure centralisée (cf article 17), où il est question de « réception des éléments du paragraphe 1 » et non de la « réception de la notification ». Il convient donc d'harmoniser les termes utilisés. La rédaction des articles 12 et 17 doit être privilégiée.

- S'agissant du « key item 4 » concernant le « Worksharing », la position actuelle du « Quality Working Party » du Comité des médicaments à usage humain de l'EMA doit être retenue pour que cette procédure puisse être opérationnelle. Il ne suffit pas en effet que la modification concerne le même produit, mais il faut aussi obligatoirement que les dossiers pharmaceutiques soient identiques dans les différents Etats membres (EM) où la spécialité pharmaceutique est autorisée.

La procédure de « worksharing » décrite n'est pas suffisamment précise, notamment s'agissant de l'implication respective des EM concernés par les AMM. Est-il envisagé la désignation d'un EM rapporteur et co-rapporteur ? Les autorités françaises estiment notamment que les EM concernés doivent être destinataires de la documentation au moment de la saisine de l'EMA, afin d'être en mesure de garantir l'identité des documents déposés auprès de l'EMA puis ensuite auprès de l'autorité nationale. Par ailleurs, si les autorités françaises ne sont pas opposées à la liberté laissée aux EM dans la décision finale (lesquels gardent donc la possibilité d'avoir un avis ou des questions différentes), cette latitude apparaît contradictoire avec le fait que l'EMA décide de l'avis rendu et du positionnement de la modification à déposer dans les EM, avec un déclassement imposé. Les autorités françaises ne sont pas favorables à cette procédure de déclassement, qui d'ailleurs n'apparaît pas clairement dans le projet de règlement.

Enfin, certains déclassements doivent être clarifiés au regard de la réglementation actuelle. A titre d'exemple, s'agissant de l'extension de gamme qui devient une modification de type II :

le déclassement signifie-t-il que la modification demeure une extension de gamme et que donc, elle fait l'objet d'une nouvelle AMM, seule la procédure d'autorisation étant simplifiée (= celle de type II) ou bien signifie-t-il que la modification ne donne pas lieu à une nouvelle AMM puisqu'elle relève désormais en tant que telle du type II ?

- Pour ce qui concerne le « key item 5 », à savoir l'utilisation de la procédure de modification de type IB par défaut, au lieu de la procédure de modification de type II, les autorités françaises ne sont pas favorables à cette procédure de modification de type IB par défaut. En effet, ce préalable conduira au dépôt d'un grand nombre de variations de type IB et il sera difficile pour les autorités, dans le temps imparti, de décider s'il s'agit réellement d'une modification de type IB ou d'une modification de type II. Ainsi, les autorités françaises souhaitent que soit maintenue la procédure de modification de type II par défaut, comme c'est le cas actuellement. Toutefois, sur justification et argumentaire du titulaire, les autorités compétentes pourraient éventuellement accepter le positionnement en IB.

De plus, l'application de la procédure de modification de type IB par défaut pourrait conduire à des incohérences dans les modifications à évaluer. Ainsi, si l'on considère selon le projet de ligne directrice, qu'une modification mineure du procédé de fabrication est une modification de type II pour les médicaments biologiques, une modification majeure de ce procédé, qui ne fait partie d'aucune liste, serait considérée comme une modification de type IB.

Par ailleurs, les autorités françaises proposent que les titulaires d'AMM établissent un retour des modifications non listées, pour lesquelles un positionnement en modification de type IB aurait pu être considéré. Dans ces cas là, il conviendrait de les intégrer dans la liste.

- S'agissant des autres propositions formulées dans le « public consultation paper », les autorités françaises tiennent à signaler que, pour ce qui concerne les variations groupées (« grouping variations »), la question des redevances n'est pas évoquée. Dans le cas d'un avis négatif sur l'une des modifications groupées, il convient par ailleurs de préciser ce qu'il advient des autres modifications.

Observations sur le projet de règlement

S'agissant de la forme du projet de texte, aux chapitres II, III IV et V, une attention particulière doit être portée sur le choix des termes « variation », « notification » et « application », qui ne doivent pas être utilisés indifféremment dans la mesure où ils ont des significations différentes et entraînent donc l'application de procédures différentes. A titre d'exemple, à l'article 9(2), il est question de « notification » alors qu'il s'agit d'une « variation ».

D'un point de vue général, les multiples références croisées rendent le document difficilement lisible.

A l'article 21, ainsi qu'aux annexes II et III, il conviendrait d'ajouter des sous-titres pour améliorer la lisibilité

Sur le fond, vous trouverez ci-dessous les remarques qu'appellent de la part des autorités françaises le projet de texte.

Article 3

Cet article définit la modification majeure de type II comme une modification, qui n'est pas une extension, présentant un potentiel substantiel pour avoir un impact négatif sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné. Qu'en est-il de la détermination de ce potentiel ? Sera-t-elle faite par référence aux guides détaillés ou encore à la ligne directrice relative au « risque potentiel grave pour la santé publique » prévue à l'article 29 de la directive 2001/83/CE ?

Article 5

Cet article prévoit la possibilité pour un titulaire d'AMM de demander à l'EMA, préalablement au dépôt d'une demande de modification, un avis scientifique pour déterminer l'impact négatif potentiel de la modification envisagée sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament : il n'est pas clairement précisé si l'intervention des différents EM est prévue dans cette évaluation.

Articles 9, 10, 13 et 14 : La proposition d'accuser réception de chaque demande de modification est lourde en termes de charge de travail pour les autorités nationales. Le délai de l'étape de recevabilité et la procédure à suivre si le dossier de modification ne répond pas aux conditions requises, notamment les suites à donner, ne sont pas précisés.

Les délais proposés pour l'instruction des demandes de modification de type IB (30 jours) et de type II (60 jours) sont trop courts pour les AMM enregistrées nationalement. A cet égard, il convient de rappeler que les demandes de modifications qui sont les plus nombreuses sont celles déposées pour les AMM nationales (13 735 modifications par an environ traitées par l'Afssaps). Les autorités françaises ne sont donc pas favorables aux délais proposés et souhaitent que le délai d'instruction soit porté à 60 jours pour la modification de type IB et à 90 jours pour la modification de type II, à l'instar de ce qui est actuellement prévu dans la réglementation nationale.

S'agissant des articles 10 et 14 spécifiquement, le délai de réponse du titulaire d'AMM doit être précisé dans le règlement afin qu'il soit harmonisé dans tous les EM.

Article 16

Le c) de cet article prévoit l'intervention du groupe de coordination lorsque la reconnaissance d'un projet de décision par une autorité compétente est impossible, pour des raisons de santé publique. La définition des « raisons de santé publique » n'est pas précisée. Sera-t-elle faite par référence à la ligne directrice précitée relative au « risque potentiel grave pour la santé publique » ?

Articles 11, 15 et 20 (vaccin grippal)

Les délais d'évaluation et de notification diffèrent selon la procédure d'enregistrement de l'AMM. Le délai est en effet plus court pour les AMM nationales (délai au maximum de 64 jours) que pour les AMM accordées selon la procédure de reconnaissance mutuelle (délai au maximum de 68 jours) ou selon la procédure centralisée (délai au maximum de 70 jours). Il convient donc de procéder à une harmonisation de ces délais.

Articles 21 et 22(2) 1^{er} alinéa

Actuellement, pour les produits biologiques, une modification de type IA et de type IB, réputée acquise au terme du délai imparti, n'est pas notifiée au titulaire si les annexes de l'AMM n'ont pas à être modifiées en conséquence. En pratique, l'Afssaps ne transmet l'information qu'aux titulaires qui le demandent et ce par mail ou par téléphone. Ceux qui ne le demandent pas savent que, passé le délai, la modification est acceptée. Or, le projet de règlement prévoit que l'autorité sanitaire doit transmettre l'information au demandeur, ce qui alourdira le travail administratif.

Article 22(2)

Il convient de clarifier la procédure en ce qui concerne la modification de type IB. En effet, le moment où le titulaire peut mettre en œuvre la modification n'apparaît pas clairement, à la lecture combinée des articles 9, 21 et 22. Plus généralement, l'articulation entre les articles 21 et 22 apparaît complexe.

Article 24(6) (Worksharing)

L'EMA adresse au titulaire et à toutes les autorités compétentes son avis définitif, ainsi que la liste de toutes les AMM concernées par la demande. Il convient de préciser si les « autorités compétentes » en question sont celles de tous les EM ou uniquement celles concernées par les AMM modifiées.

Article 31

La période transitoire de mise en œuvre du règlement pour les AMM purement nationales n'est pas précisée. La décision sera-elle prise à l'occasion de la troisième étape ?

Annexe III Paragraphe 1b

Le titulaire doit fournir la documentation permettant de démontrer que les conditions requises dans les guides détaillés pour la modification concernée sont remplies. A quoi correspond cette documentation ? Un engagement du titulaire de l'AMM indiquant que les conditions ont été remplies suffit-il ?

Guideline (ligne directrice)

Il est indispensable que toutes les modifications de la liste soient rediscutées dans le cadre de groupes de travail car si certaines pourraient être acceptables pour ce qui concerne les modifications de type IA, d'autres doivent rester positionnées en type IB et d'autres encore ne seraient acceptables en type IA qu'à certaines conditions. Par exemple, en cas de modification de la dénomination du médicament, le positionnement en type IA avec notification immédiate ne convient pas, la modification devant demeurer en type IB du fait de l'évaluation interne qu'elle nécessite. En France, cette modification fait l'objet d'un examen par un groupe de travail spécifique.

Par ailleurs, les autorités françaises proposent que les modifications des AMM enregistrées selon une procédure de reconnaissance mutuelle ou une procédure décentralisée, mais qui ne concernent qu'un seul EM, ne soient déposées qu'auprès et instruites uniquement par le pays

concerné avec une information systématique de l'EM de référence. Ceci permettrait de réduire le travail inutile des autres EM.

A propos des médicaments homéopathiques et des médicaments traditionnels à base de plantes faisant l'objet d'un enregistrement

Pour les médicaments homéopathiques et les médicaments traditionnels à base de plantes enregistrés, qui font l'objet d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou d'une procédure décentralisée, l'application du règlement « variations » est prévue par la directive 2001/83/CE (articles 13(1) et 39 alinéa 1 pour l'homéopathie et article 16 quinquies pour les plantes). Ne faudrait-il donc pas mentionner ce champ d'application élargi dans le règlement lui-même et prévoir le cas échéant des formalités particulières ?

Par ailleurs, qu'en est-il des modifications des enregistrements « plantes » purement nationaux : ne faudrait-il pas les inclure également dans le champ d'application du futur règlement, à l'instar de ce qui est envisagé pour les modifications des AMM purement nationales ?