

Numero unique de document : groupe 5 2017-01  
Date document : 29/3/2018  
Direction : Politiques d'autorisation et d'innovation  
Personne en charge : Tô Quynh Gandolphe

**Groupe « Amélioration des processus » du Comité d'interface :  
Processus Modifications d'AMM  
ANSM / Organisations professionnelles représentatives des industries du médicament**

**Séance du jeudi 29 mars 2018 de 14h00 à 16h00 – salle A015**

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
CHAPEL Elodie	Directrice adjointe – Direction de l'évaluation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GANDOLPHE Tô Quynh	Chef de pôle Clinique AMM – Direction de l'évaluation Chef de projet « Modifications AMM » - Secrétaire du groupe ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOUNON Mouna	Chef de pôle INOTIF - Direction de la maîtrise des flux et des référentiels ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MONTANIER Florence	Evaluatrice au Pôle Réglementaire – DAJR ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MORELLE David	Directeur adjoint de la maîtrise des flux et des référentiels ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RICHARD Alain	Directeur adjoint des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GARD Carole	Horus Pharma AMLIS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBOIS Martine	Menarini	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FLAMENT Agnès	Biogaran	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOULEMOT Sylvie	Roche	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KAN-MALLET Gloria	Sandoz	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAUGEL Valérie	Pfizer	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE-BRAS Florence	Sanofi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MEILLIER Fabrice	Direction des affaires scientifiques - Responsable Affaires Réglementaires LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VEILLE Sylvie	Zambon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEFABIANIS Catherine	Therabel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHAMORRO Susana	GEMME	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE FABIANIS	AFIPA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>INVITES</b>			
PERSON Hugo	AFIPA		
GRAPINET Elodie	Pôle Flux - DMFR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CAMARA Anne-Laure	Chef de pôle Flux - Direction de la maîtrise des flux et des référentiels ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## I – ADOPTION DE L'ORDRE DU JOUR

L'ordre du jour proposé, est présenté par Tô Quynh Gandolphe et a été adopté.

## II – DEROULE DE SEANCE

### 1. Procédures d'instruction

#### 1.1. Modifications d'AMM

##### 1.1.1. Notifications J0

Pour rappel, l'ANSM a mis en place depuis le 6 novembre 2017, de nouvelles modalités de gestion des demandes de modifications d'AMM visant à garantir le respect des délais réglementaires.

Ainsi, pour les demandes de modification d'AMM soumises, un accusé de recevabilité doit être envoyé par l'ANSM au titulaire ; cet accusé marquant le point de départ des délais réglementaires au terme desquels une décision expresse doit être notifiée (cf. [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Modifications-d-AMM/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Modifications-d-AMM/(offset)/4))

Or, des industriels ont constaté que la réception du J0 n'est pas systématique (même si la notification est faite dans le délai) ou bien que le J0 est reçu au-delà de J14.

L'ANSM fera un rappel aux équipes sur la nécessité de notifier un J0. Elle explique toutefois qu'en période de surcroît d'activités, elle privilégie l'évaluation du dossier à la notification J0, à partir du moment où l'échéance théorique est respectée.

Une proposition de l'agence est l'envoi des notifications J0 automatiques en utilisant l'adresse mail qui a servi au dépôt via CESP. L'ANSM souhaite automatiser le processus de confirmation du J0, en récupérant l'adresse mail déposée via le CESP.

***Un template sera envoyé par l'ANSM pour commentaires (contraintes et faisabilité) en attendant qu'une solution technique soit trouvée (réflexion bien avancée mais pas encore de visibilité sur la mise en place). Un point sera fait lors de la prochaine réunion du GT.***

##### 1.1.2. Décisions implicites

Lors d'un projet de refus, il a été identifié des problèmes de gestion liés aux délais d'envoi et de réception des courriers/réponses.

- Lorsque l'agence émet un projet de refus par courrier, elle fixe au titulaire un délai pour la réponse (30 ou 60 jours), délai qui court à compter de la date de réception ; or, si la date d'envoi aux titulaires est enregistrée dans les systèmes de l'agence, la date de réception par les titulaires ne l'est pas. Par conséquent, le délai de réponse peut être tronqué de quelques jours et l'agence notifier à tort un refus pour absence de réponse.
- De même, le titulaire peut avoir répondu à une date proche de l'échéance ; le délai de réception et d'enregistrement à l'agence peut également conduire à tort à un refus pour absence de réponse.

Afin de pallier ces délais d'envoi et de réception à l'agence, et dans l'attente de la dématérialisation, il a été convenu que :

- 7 jours calendaires de réception par le titulaire seraient systématiquement accordés et fixés dans les systèmes de l'agence (que le titulaire soit en France ou à l'étranger) ;

- les refus définitifs pour absence de réponse seraient notifiés 7 jours calendaires après l'échéance théorique ; le titulaire devra être en mesure de justifier la date d'envoi (électronique via CESP ou papier via recommandé avec accusé de réception), le cas échéant.

Par ailleurs, l'ANSM réaffirme son engagement à respecter les délais réglementaires et à délivrer des décisions expresses. Les décisions implicites doivent relever de cas exceptionnels.

De l'autre côté, **le Gemme va réaliser un bilan des refus implicites des variations type II reçus depuis novembre afin d'évaluer la volumétrie et en informer l'ANSM.**

Les industriels doivent remonter à l'ANSM les alertes ou dysfonctionnements observés sur le processus variation afin de permettre à l'ANSM de réduire les notifications implicites.

### **1.1.3. DMI Thesaurus**

Afin de limiter les écarts entre les AMM nationales et les AMM européennes introduits par les mises à jour du Thesaurus des interactions médicamenteuses, les laboratoires souhaitent la révision du processus qui s'organiserait autour de remontées d'informations au PRAC au préalable.

L'ANSM est favorable à engager des réflexions sur le sujet ; toutefois, l'ANSM indique que toute évolution du Thesaurus a un impact sur les logiciels d'aide à la prescription et de délivrance qui s'appuie sur le Thesaurus en tant que référentiel.

### **1.1.4. Soumission concomitante ou alignement RCPs Princeps et génériques**

L'organisation actuelle de l'ANSM requiert une coordination inter-directions lorsque les mêmes demandes de modifications cliniques sont déposées en parallèle pour les spécialités princeps et génériques.

Pour optimiser le processus, et garantir une mise à jour des génériques dans un délai rapide (30 jours après la soumission) par rapport au princeps, la DP générique propose que la mise à jour de l'AMM générique se fasse par alignement du princeps (C.I.2a) et non par DMI concomitante à celle du princeps quand il s'agit du même laboratoire. Toutefois, pour les laboratoires, ces dépôts séquentiels sont à l'origine des déviations des procédures internes.

***Concernant ce décalage des soumissions, une recommandation officielle de l'ANSM a été demandée.***

### **1.1.5. Mise à jour des Génériques par rapport aux princeps**

Les laboratoires génériques n'ayant pas leur propre princeps, demandent à l'ANSM l'envoi systématique des versions actualisées des textes des spécialités princeps à l'occasion par l'exemple de l'envoi mensuel de ces textes au VIDAL.

L'ANSM est favorable à étudier la question de la mise à disposition de libellés « de référence » et accepte d'inscrire le sujet dans la nouvelle feuille de route.

## **1.2. Délais des procédures d'évaluation nationale**

Le respect des délais des procédures d'évaluation nationale reste une priorité pour l'ANSM. Fin 2017, ce sujet avait été identifié comme l'une des priorités du programme de travail du GT pour 2018 et fera partie de la feuille de route GT5 2018.

**Un bilan sur les AMM nationales en cours d'évaluation ainsi que sur le dispositif de reprise de stocks, sera fait lors de la prochaine réunion du GT5 du 31 mai.**

D'autre part, il a été précisé qu'une optimisation est nécessaire pour la publication de la liste de médication officinale. L'ANSM a confirmé que l'objectif de la publication de cette liste de médication officinale était bien trimestriel.

### **1.3. Minimisation du risque**

Les industriels signalent l'absence de réponse de l'ANSM concernant les dossiers de PGR. Certains dossiers restent sans avis de l'ANSM au-delà de 2 mois de procédure et ce même après plusieurs relances

Un projet de convention pour les MARR est en cours de préparation.

**L'ANSM s'engage à faire un état de lieux à la prochaine réunion du GT sur l'avancement de l'évaluation des PGRs.**

### **1.4. QRD Format/Sérialisation**

**« Mise au format QRD (Article 61(3)/ R5121-41) : possibilité d'envoyer toutes les AMM au template récent « par lot » pour tous les titulaires. Mise en place d'un calendrier par ANSM pour appeler les produits par exemple. Lors d'impacts systématiques du portefeuille, organiser le traitement des modifications par classe ».**

Il n'est pas possible de décaler la date de soumission des demandes de modifications au-delà du 09 février 2019. Il est recommandé aux laboratoires de réaliser ces dépôts pour mise à jour au format de la feuille de style en vigueur 6 mois avant la date de mise en application de la sérialisation. (Cf Q&A du CMDh).

[http://ansm.sante.fr/content/download/18473/221890/version/13/file/Amm\\_complet\\_T10\\_Q11ADOC034\\_v05\\_Aout-2017.doc](http://ansm.sante.fr/content/download/18473/221890/version/13/file/Amm_complet_T10_Q11ADOC034_v05_Aout-2017.doc)

Si le laboratoire n'a pas prévu de demandes de modifications dans les 6 mois avant la date d'échéance (09/02/2018), le CMDh recommande de soumettre sans attendre toutes les demandes via l'article 61(3). L'ANSM recommande de soumettre les demandes au plus tard 3 mois avant l'échéance telle que définie à l'article R. 5121-41 du CSP.

Ces soumissions représentent une charge énorme pour les laboratoires qui peuvent se retrouver très rapidement avec des centaines de dossiers à déposer.

### **1.5. Recommandations Noms des médicaments**

**Retards dans les notifications nationales compte tenu de la difficulté de se conformer aux requis (hors recommandation) et l'impossibilité de distinguer certains produits ou présentations (liée à la recommandation).**

Deux points sont remontés par les laboratoires :

- des refus récurrents de la part des Directions Produit des demandes de dénomination
- dans le cas des procédures européennes, le nom en France est approuvé bien après les autres pays inclus dans la procédure.

D'une part, dans le cadre des procédures européennes, l'ANSM a mis en place un processus d'examen des propositions de noms très tôt au cours de l'instruction.

- Si le nom est acceptable, l'ANSM adresse par courrier au titulaire l'avis favorable portant sur le(s) nom(s) proposé(s) ; à la fin de la procédure, au moment où le titulaire fournit les propositions de traduction des annexes de l'AMM, il joint la copie du courriel d'acceptation du nom en vue de la notification nationale de l'AMM.
- S'il a été identifié des noms non acceptables, il est demandé au laboratoire le cas échéant par courriel de proposer de nouveaux noms, jusqu'à acceptation et avant la fin de la procédure. Comme pour le cas précédent, il joint la copie de l'acceptation du nom au dossier de traduction.

D'autre part, l'ANSM déclare être particulièrement vigilante au niveau de l'examen des dénominations dans l'objectif de réduire les risques d'erreurs liés à une de confusion de nom. La position de l'ANSM s'est uniquement durcie en ce qui concerne les marques ombrelles.

Les laboratoires remontent une certaine « subjectivité » dans les refus récurrents de la DP.

***Une analyse des raisons des refus a été demandée par les industriels afin de comprendre les points bloquants des récents refus de demande de dénomination.***

## 1.6. Programmation des dépôts

Ce sujet avait été déjà abordé lors du précédent GT5 en février. L'ANSM avait évoqué d'éviter de déposer les nouvelles demandes et variations le vendredi, la date de réception n'étant faite que trois jours plus tard. Ceci n'est finalement pas retenu par l'ANSM (unanimité des laboratoires sur le fait que cette méthode déplacerait seulement le problème).

A ce jour, une réflexion est encore en cours au sein de l'ANSM.

Une programmation des dépôts en amont pourrait permettre une organisation optimisée mais il reste difficile de trouver un processus simple et adapté aux autorités et aux industriels. L'ANSM propose de réfléchir à une proposition (accès à la planification interne de l'ANSM ou une vision sur les pics d'affluence afin d'adapter les créneaux de dépôt, cibler les périodes creuses de dépôts, période de charge de travail importante à éviter...).

Les laboratoires ont précisé des recommandations pourraient aider à la mise en place de cet échange.

***Point à remettre à l'ODJ de la prochaine réunion pour partage des propositions.***

## 1.7. Dématérialisation

**« Pour les demandes de transfert de Titulaire, qui peuvent être soumises hors e-CTD pour les DCP/MRP, sous quel format pourront-elles être envoyées à l'ANSM en janvier 2019 ? »**

La recommandation de l'ANSM pour le dépôt de transfert de titulaire / exploitant est de le faire en e-CTD ; séquences en procédure nationale : envoyer ces séquences à tous les pays afin de pouvoir garder le même cycle de vie dans la même procédure. L'ANSM propose également d'informer qu'il s'agit d'une demande spécifique France (envoi à tous les CMS même s'il s'agit d'une séquence nationale).

En cas de transfert d'exploitant, le problème se pose quand l'exploitant n'est pas titulaire (pas d'accès aux séquences du titulaire). Dans ces cas, l'ANSM propose de déposer une séquence Nees (pas de papier), mais ce n'est pas la situation à privilégier ou de demander au titulaire de procéder au dépôt.

## 1.8. Questions diverses

**Pourquoi les dépôts en Nationale pour les génériques et les médicaments à base de plantes d'usage traditionnel reconnu sont privilégiés alors qu'une procédure EU existe déjà ?**

Cas d'acquisition d'un générique auprès d'un développeur/fournisseur : le titulaire a déjà fait une demande d'AMM par voie DCP. En cours ou en fin de procédure, le titulaire peut vendre les jeux d'AMM aux laboratoires génériques intéressés. Les laboratoires génériques peuvent également acheter des dossiers aux développeurs mais les déposent par voie nationale en tant qu'exploitant.

- ⇒ Pour éviter que les évaluateurs fassent une double évaluation, **l'ANSM propose de mentionner dans la lettre de dépôt que le dossier est strictement identique au dossier déjà déposé et évalué par DCP. L'ANSM a, toutefois, précisé que des petites différences pouvaient être acceptées en ce sens si elles n'ont pas d'impact majeur et si elles sont notifiées à l'Agence.**

## 1.9. Feuille de route 2018

Une proposition de la feuille de route 2018 devrait être discutée et validée lors de la prochaine réunion du GT le 12 juillet.

\*\*\*\*\*

**Prochaines dates du comité d'interface :  
12 juillet 2018 - 14h**