

Numéro unique de document : groupe 5 2018-05
Date document : 29/11/2018
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 novembre 2018 de 14h00 à 16h00 – salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
CHAPEL Elodie	Directrice – Direction des Politiques d'autorisation et d'innovation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GANDOLPHE Tô Quynh	Chef de pôle Pilotage et Sécurisation des métiers, des processus et Pharmacopée – Direction des Politiques d'autorisation et d'innovation ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOUDON Mouna	Chef de pôle INOTIF - Direction de la maîtrise des flux et des référentiels ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FLAMENT Agnès	Biogaran	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GOULEMOT Sylvie	Roche	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 Règlementaires LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VEILLE Sylvie	Zambon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHAMORRO Susana	GEMME	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MERZEKANI Yasmine	Gifrer	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INVITES			
COLLET Maxime	Chef de pôle FLUX - Direction de la maîtrise des flux et des référentiels ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input 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. Nouvelles demandes

1.1. Calendrier des demandes nationales

L'ANSM poursuit ses travaux d'optimisation du traitement des demandes d'AMM.

Elle envisage d'appliquer le calendrier d'instruction des procédures décentralisées aux demandes nationales en adaptant certains jalons.

Elle rappelle les pratiques actuelles :

- Des phases de recevabilité pouvant être longues avec des demandes de compléments (Clock-stop) d'un mois ;
- Des phases d'évaluation aux délais non maîtrisés avec parfois plus de 2 clock-stop dont les délais peuvent aller jusqu'à 1 an ;
- Des projets d'AMM avant émission d'une décision finale nécessitant plusieurs allers-retours.

Discussions :

Une réduction de l'ensemble des délais de traitement a été discutée, tant pour l'ANSM que pour les demandeurs ;

Le principe : les guidelines sont suffisamment clairs pour qu'un dossier soit correctement constitué.

Côté demandeurs, les laboratoires sont favorables à une réduction de leurs délais :

- Délai de réponse à une non-recevabilité : 15 jours
- Délai de réponse à une demande de complément :
 - ✓ 1^{er} tour d'évaluation : 3 mois (+ 3 mois)
 - ✓ 2^{ème} tour d'évaluation : 30 jours
- Projet d'AMM : 5 jours ouvrés de relecture
 - ✓ uniquement au stade final lorsque l'avis est positif et que seules des modifications de forme ont été apportées par l'ANSM aux annexes proposées par le demandeur

NB : les annexes doivent être discutées au cours des différents tours d'évaluation au regard des données scientifiques fournies

1.2. ASMF et données détenteur

Afin de simplifier le traitement des demandes d'AMM ou de modifications d'AMM faisant référence à un ASMF, plusieurs pistes sont à explorer.

En effet, la complexité de la gestion réside dans le fait que la documentation provienne de deux entités différentes, de façon partielle et parfois à des temps différents, sans compter qu'elle peut être incomplète.

Autre dysfonctionnement observé au moment de l'évaluation: le détenteur de l'ASMF n'a pas reçu les questions sur la partie fermée alors que le titulaire d'AMM a reçu et répondu à la partie ouverte. De même, il faudrait généraliser l'anglais dans la rédaction des questions de la partie fermée envoyées aux détenteurs étrangers de l'ASMF.

L'ANSM souhaiterait pouvoir disposer des informations suivantes :

- De la part du demandeur/titulaire : qu'il fournisse une information sur les autres dépôts qu'il a pu faire dans d'autres spécialités et/ou procédures EU et s'ils ont fait l'objet d'un avis favorable.

- De la part du détenteur : qu'il fournisse une information **plus exhaustive** sur les procédures et/ou acceptations (annexe 3 de la lettre d'accès):
 - Nom de la spécialité
 - Nom du titulaire
 - N° procédure d'AMM/variation
 - Rapport d'évaluation de l'état-membre (pour simplifier l'évaluation ou le réutiliser pour un dossier ultérieur)
 - Date d'acceptation

Discussions :

Il est difficile pour les demandeurs d'obtenir de telles informations auprès des détenteurs, souvent pour des raisons de secret industriel ; les filiales qui ne maîtrisent pas les achats et qui n'ont souvent aucun contact avec les fournisseurs, peuvent difficilement intervenir dans les cahiers des charge.

Solutions à envisager:

- Modalités de soumission de l'information publiée sur le site ANSM
- voir avec la Direction de l'inspection la possibilité d'introduire de telles exigences dans les cahiers des charges/contrats fournisseurs

1.3. Traitement des demandes « en souffrance »

Dans le cadre des engagements pris auprès du CSIS, l'ANSM a pour objectif de traiter les demandes d'AMM « en souffrance » avant fin juin 2019.

Un état des lieux des AMMs « en souffrance » a été réalisé par les industriels via le Leem, Gemme, Afipa et Amlis : la liste définitive a été ainsi dressée ; c'est sur cette liste consolidée que porteront les engagements CSIS de l'ANSM.

Cette liste concerne :

41 laboratoires

421 demandes d'AMM, réparties selon le positionnement légal revendiqué de la manière suivante :

Article 10(1) generic application	114
Article 10(3) hybrid application	27
Article 10a well-established use application	13
Article 10a well-established use application / Extension de <u>gamme</u>	1
Article 10c <u>informed consent application</u>	4
Article 8(3) / <u>substance connue</u>	8
<u>Plantes-Homéopathie</u>	250
Positionnement Non identifié	4
<u>Total général</u>	421

Environ la moitié des demandes ont été déposées avant 2012, principalement des dossiers à base de plantes.

A ce jour, dans l'état actuel de leur traitement, 236 demandes ont fait l'objet d'une ou 2 mesures d'instruction ; une trentaine ont fait l'objet de plus de 3 mesures d'instruction.

Certaines informations administratives relatives aux demandes sont manquantes, l'ANSM sera susceptible de revenir vers les titulaires pour obtenir ces informations.

L'ANSM propose de partager la liste consolidée avec chacun des demandeurs via leurs représentants.

Ainsi, les Leem-Gemme-Afipa-Amlis centralisent les coordonnées et email d'un point de contact pour chaque titulaire/demandeur identifié.

L'ANSM renvoie à chaque demandeur répertorié dans le sondage la liste des demandes qui le concernent et met à jour la liste au fur et à mesure des traitements et fera un point avec les représentants régulièrement.

L'ANSM avance quelques propositions de traitement :

- Pour les demandes anciennes de génériques pour lesquelles les informations produites (RCP/notice/étiquetage/annexe II) ont probablement évolué en raison d'une évolution de la spécialité de référence entre-temps, l'ANSM propose que les demandeurs fournissent des annexes actualisées (vs princeps) au format de la Feuille de style en vigueur.
L'ANSM prépare des modalités de dépôts.
- Traitement des demandes en cours d'instruction avec >2 mesures d'instruction (ou clock-stop):
 - ✓ aucun tour supplémentaire ne sera accepté : la décision qui sera issue de ce dernier tour d'évaluation sera définitive (accord ou refus)
 - ✓ en cas d'avis favorable avec modifications de RCP par rapport à la demande initiale : il est proposé au demandeur 5 jours ouvrés de relecture du projet d'AMM avant notification.
- Traitement des demandes dont l'instruction vient de démarrer (pour lesquelles aucune mesure d'instruction n'a encore été émise) : il ne sera autorisé que 2 clock-stop maximum (1 mois de délai de réponse chacun).

Discussions :

Les firmes sont favorables aux premières mesures prises et aux propositions avancées pour le traitement de ces dossiers.

Pour les génériques pour lesquels la spécialité de référence a été abrogée, il est recommandé au laboratoire de proposer le libellé du générique le plus récent sur la BDM.

Pour les clock-stop de 1 mois, il pourra être envisagé, au cas par cas, une extension de délai de 1 mois pour répondre au projet de rejet/demande de complément. La demande de délai supplémentaire devra être argumentée.

En cas de dépassement du délai de réponse, il sera procédé au refus définitif.

NB : une attention particulière devra être portée par l'ANSM sur le libellé des questions qu'elle pose, et de s'assurer qu'elles soient claires et précises.

2. MODIFICATIONS d'AMM

2.1. Sérialisation & demandes de modification

Périmètre : demandes de modifications liées à la sérialisation isolées (sans autre modification)

Positionnement : article 61(3) – Art. R-5121-41 du CSP

Constitution du dossier:

- ✓ Lettre d'accompagnement mentionnant l'objet de la modification : « demande de modification liée à la sérialisation uniquement »
- ✓ Notification form du CMDh pour les demandes relevant de l'article 61(3) et indiquer dans « MA number » le numéro NL et le code CIS
- ✓ Annexes mises à jour au format word de la feuille de style à partir du dernier fichier sécurisé validé par l'agence
- ✓ Quittances

A réception de la demande à l'agence, et sous réserve que la demande soit conforme, la notification interviendra dans les 15 jours (pas d'émission d'un J0).

Une information sur les modalités de soumission sera diffusée prochainement sur le site de l'agence.

Discussions :

L'exonération des taxes prévue par le PLFSS pour 2019 ne porte pas sur ce type de modification pour laquelle une redevance est maintenue.

2.2. Article 31 sur les fluoroquinolones

Deux procédures européennes des spécialités de la classe des fluoroquinolones sont en cours de finalisation (signal PRAC et arbitrage selon l'article 31 de la directive 2001/83/CE) et leur date de mise en œuvre respectives sont rapprochées.

Afin d'assurer une information complète et rapide auprès des patients, l'ANSM propose de regrouper les deux modifications issues des deux procédures en un seul dépôt et de déposer en deux temps : les spécialités princeps en premier et les spécialités génériques par alignement aux princeps après publication de ces dernières sur la base publique du médicament.

La stratégie de dépôt est la suivante :

- ✓ 1er temps : dépôt pour les princeps (+ Norfloxacine sans princeps)
 - 10 jours après publication de la Commission Européenne (CE)
 - Positionnement : grouping IB C11 + C13
- ✓ 2ème temps : alignement des génériques
 - 10 jours après publication sur la BDM des princeps
 - Positionnement : IB - C12a

Il est prévu la publication d'une communication sur le site ANSM relative aux :

- ✓ Modalités de dépôts
- ✓ Textes validés en français à mettre en œuvre (publiés par le PRAC et ceux en cours de validation par la CE pour l'article 31)

Les laboratoires n'ont pas soulevé de commentaires particuliers.

2.3. Recevabilité

L'ANSM recommande aux titulaires de vérifier la constitution de leur dossier avant toute soumission en se basant sur les recommandations publiées sur les sites de l'EMA et du CMDh.

- liste des cas les plus courants de Non recevabilité du CMDh :
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh-095-2008-Rev1-Clean.pdf
- check-list de vérification de l'EMA (type II et IB):
https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/pre-submission-checklist-type-ii-variation-applications_en.pdf
https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/pre-notification-check-type-ib-variations_en.pdf

L'ANSM rappelle que l'absence ou la non-conformité des éléments suivants devra induire une non-recevabilité :

Formulaire de demande (Application form)

- Nom et adresse du titulaire et du contact corrects
- Toutes les modifications ont été correctement classées/codifiées ou, si applicable, la recommandation selon l'article 5 a été versée

- Les modifications identiques avec la même codification sont listées autant de fois que nécessaire (ex : nouvelles tailles de conditionnement, nouveaux sites)
- L'engagement du titulaire :
 - o les cases suivantes ont bien été cochées,
 - *There are no other changes than those identified in this application (except for those addressed in other variations submitted in parallel);*
 - *This notification/application has been submitted simultaneously in RMS and all CMSs (for products within the Mutual Recognition Procedure and worksharing) or both to EMA and (Co-)Rapporteur (for products within the Centralised Procedure) or, in case of worksharing involving the EMA, to the relevant National Competent Authorities and/or RMS/CMS (as applicable) and the EMA (le cas échéant);*
 - o et la date d'implémentation précisée
- Présent, daté et signé par la personne autorisée (ou lettre de délégation fournie).

Positionnement/Grouping

- Le grouping est acceptable, conformément à l'annexe III du Règlement (CE) N°1234/2008 ou en accord avec l'agence
- Pour les modifications de type IA :
 - o La date d'implémentation des IA est fournie
 - o La date d'implémentation est bien respectée : <1an pour une type IA ou immédiatement pour une type IAIN

Certificat BPF : <3ans et inspection satisfaisante

ASMF

- Le détenteur de l'ASMF a soumis la partie ouverte et/ou partie fermée
- Le numéro EMA ou EU ASMF est précisé dans le tableau « Present/proposed »
- La partie ouverte du demandeur correspond à la version mentionnée dans la mise à jour de la section 3.2.S
- La lettre d'accès à l'ASMF a été fournie par le demandeur (nouveau producteur)

Information produit (RCP, Notice, étiquetage)

- La mise à jour de l'information produit a bien été effectuée à partir de la dernière version approuvée, reflète correctement la modification demandée et est strictement limitée au champ de la modification demandée (ne doit pas comporter de changements autres que ceux induits par la demande de modification)
- Fournie sous format Word :
 - o en mode suivi des modifications
 - o et en version propre PDF
 - o à la feuille de style en vigueur sur le site de l'agence
 - o comporte le n° de référence de la dernière version approuvée

PGR

Sont fournis :

- Le résumé des modifications apportées à la dernière version approuvée du PGR
- PGR mis à jour en mode suivi des modifications
- Numéro de version modifié

Discussions :

Les laboratoires observent parfois une hétérogénéité de traitement de la recevabilité, et qui concerne notamment le nombre de quittances réclamées par l'ANSM.

L'ANSM rappelle que toute demande de modification est soumise au paiement d'un droit. Seules plusieurs modifications liées peuvent faire l'objet d'une seule quittance. Dans ce dernier cas, il faut préciser dans la lettre d'accompagnement en quoi les modifications sont liées.

2.4. Notifications

Discussions :

Les laboratoires alertent sur un certain nombre de points :

- Version word de l'avis favorable très souvent difficile à obtenir même après plusieurs relances.
- Des retards observés sur l'envoi des rectificatifs (plusieurs semaines écoulées entre la date du rectificatif et le tampon de la poste).
- Des avis défavorables reçus hors délai conduisant à des difficultés industrielles quand la modification réputée approuvée a été mise en œuvre.

Un rappel sera fait aux équipes de l'ANSM pour le respect des délais et procédures mises en place.

2.5. Post-Majamm

Il est rappelé que le dispositif Majamm est clos depuis le 31 octobre 2017.

Aucune régularisation via ce dispositif n'est donc possible.

Toute modification qui aurait pu bénéficier du dispositif Majamm et qui a été oubliée par le titulaire lors du dispositif, doit à présent faire l'objet d'un nouveau dépôt.

Toutefois, il est recommandé de préciser :

- Si la demande a déjà été mise en œuvre
- Les raisons pour lesquelles la demande n'a pas été rappelée dans le dispositif Majamm

Le traitement sera réalisé au plus tard dans le délai réglementaire.

Discussions :

Les demandes de types IA qui ont plus d'un an devront être positionnées en IB.

3. POINTS DIVERS

3.1. Evolution de la feuille de style

A la suite de la modification de l'adresse de signalement : www.signalement-sante.gouv.fr qui remplace www.ansm.sante.fr, la feuille de style a été modifiée.

La publication sur le site ANSM est prévue début décembre 2018.

Cette nouvelle version sera à mettre en œuvre pour les nouvelles demandes.

Pour les demandes de modifications, il est recommandé de changer l'adresse à l'occasion d'une nouvelle demande dans le fichier validé par l'ANSM. L'ancienne adresse doit rester valide sur le site de l'ANSM afin de permettre l'écoulement de stock des notices et les pubs avec l'ancienne adresse.

3.2. Excipient à effet notoire (EEN) et information produit

Etiquetage des spécialités pharmaceutiques contenant du sodium à un taux <1 mmol (23 mg) par dose.

Problématique discutée :

Les guidelines n'indiquent pas la mention à faire figurer sur l'étiquetage lorsqu'une spécialité contient du sodium à un taux < 1 mmol par dose.

Dans l'attente de recommandation de la part du QRD, l'ANSM recommande le libellé suivant : *essentiellement « sans sodium »* à l'Annexe IIIA de l'AMM (section 3 : liste des excipients).

Exemples :

- Si le sodium est l'unique EEN de la spécialité :

Préciser dans la partie commentaire la mention « Annule et remplace le CESP N°XXXX »

Regroupement des dossiers déposés le même jour ayant une *Cover Letter* et une *quittance commune*

Joindre toutes les séquences dans le même CESP

Ou si non possible préciser dans la partie commentaire avec quel N°CESP est lié ce dépôt

Dans le cadre d'une communication par mail : cas d'une réponse

Rappeler le DERNIER N°STD communiqué par l'ANSM pour le sujet traité

Si possible répondre sur le mail adressé par l'ANSM

Format des fichiers Zip

Formatage des fichiers Zip à effectuer sur un ordinateur sous Windows

Formatage sous MacOS à proscrire

3.4. Mise à jour des Bases des Données : Répertoire et BPM

Discussions :

Les laboratoires observent que certains médicaments, notamment à base de plantes ou anciens, ne figurent pas sur la BDM. Ils alertent l'agence du fait que l'absence de publication peut constituer un problème d'information d'autant plus que les mentions légales des documents publicitaires sont vouées à être dématérialisées.

L'ANSM explique l'absence des RCP/notice par des difficultés de mise à disposition de template compatible. Elle va étudier la question.

3.5. Dématérialisation des notifications

Discussions :

Les laboratoires interrogent sur le délai de mise en place des notifications par courriel (cf. projet présenté lors du CI de septembre). Ils ont déjà créé des adresses génériques.

Les représentants se proposent de centraliser dans un fichier l'ensemble des adresses génériques des demandeurs qu'ils transmettront à l'ANSM (DMFR - pôle Flux).

Nom du demandeur/titulaire (tel qui figurera sur l'AMM)	Nom du Contact (Pharmacien Responsable ou Responsable Affaires réglementaires)	N° téléphone	Courriel

Lorsque le dispositif sera mis en place, il sera demandé de renseigner pour chaque dépôt dans l'eAF et la cover letter :

- Nom du contact et n° de téléphone qui traite le dossier
- Adresse mail générique du demandeur

3.6. Traductions et engagements de conformité

Discussions :

L'ANSM note encore une dégradation dans la qualité des dossiers soumis et notamment ceux de traductions.

Un rappel à la vigilance des responsables qui signent les engagements doit être fait et qu'ils s'assurent des procédures mises en place pour garantir la qualité des traductions.

4. FEUILLE DE ROUTE 2019

La feuille de route est à définir début 2019. Trois sujets prioritaires ont d'ores et déjà été identifiés :

- Projet traitement des demandes d'AMMs anciennes
- Optimisation du traitement des nouvelles demandes d'AMM
- Harmonisation princeps /GX

Prochaines dates du comité d'interface :

14 février 2019 - 10h

11 avril 2019 – 14h

13 juin 2019 – 14h

12 septembre 2019 – 14h

14 novembre 2019 – 14h