

Numéro unique de document : groupe 5 2019-01
Date document : 15 avril 2019
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 14 février 2019 de 10h00 à 12h00 – salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
CHAPEL Elodie	Directrice adjointe – Direction des politiques d'autorisation et d'innovation - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GANDOLPHE Tô Quynh	Chef de pôle Clinique AMM – Direction des politiques d'autorisation et d'innovation Chef de projet « Modifications AMM » - Secrétaire du groupe 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 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"/>
GEYNET Mathilde	Evaluatrice au Pôle Réglementaire – DAJR - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUEHO Sylvain	Chef de Pôle antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac - 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"/>
KAN-MALLET Gloria	Sandoz	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAUGEL Valérie	Pfizer	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LE-BRAS Florence	Sanofi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MEILLIER Fabrice	Direction des affaires scientifiques - Responsable Affaires Réglementaires LEEM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHAMORRO Susana	Directrice Affaires Scientifiques et Pharmaceutiques - GEMME	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MERZEKANI Yasmine	Gifrer	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEGAY Marie-Hélène	GSK	<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. Nouvelles demandes

1.1. Calendrier d'évaluation

Dans le cadre de l'optimisation du traitement des demandes d'AMM initiales, l'ANSM envisage de mettre en place un nouveau calendrier d'évaluation des nouvelles demandes en procédure nationale, aligné à celui des procédures décentralisées.

L'application du nouveau calendrier d'instruction des AMMs nationales est prévue en septembre 2019. Néanmoins, à partir du mois de juin 2019, l'ANSM va réduire le délai général de traitement, notamment avec des mesures d'instruction dont le délai de réponse sera de 6 mois pour le premier tour (au lieu de 1 an actuellement) ; par ailleurs, ces mesures d'instruction (ou projet de refus, seront limitées à 2 maximum avec un délai de réponse réduit à 3 mois pour le 2^{ème} tour).

Une communication sur le site de l'ANSM est prévue en avril.

Seront repris les jalons partagés précédemment :

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

Les industriels ont soulevé la question du délai de traitement des demandes non identifiées dans la liste du CSIS et/ou déposées depuis octobre 2018.

Note post-meeting : L'ANSM a confirmé que les demandes non listées lors des travaux du CSIS seront traitées selon les délais en vigueur lors de leur date de réception à l'ANSM.

1.2. Traitement des demandes anciennes (liste CSIS)

Bilan et Etat d'avancement des demandes :

Il est rappelé le principe d'un dispositif ad-hoc pour traiter des demandes d'AMM « en souffrance » et qui concernent une liste de spécialités pour lesquelles l'agence s'engage à délivrer une décision avant le 30 juin 2019. Cette liste appelée « CSIS » est partagée entre les industriels, l'ANSM et l'Etat.

Après échanges avec le comité d'interface et revue par les directions ANSM, la liste définitive a été ainsi établie fin décembre 2018 ; c'est sur cette liste consolidée que porteront les engagements CSIS de l'ANSM.

Cette liste concerne :

- 42 laboratoires
- 450 demandes d'AMM, réparties selon la base légale revendiquée pour la demande, de la manière suivante :

Base légale revendiquée	Nb
Article 10(1) generic application	117
Article 10(3) hybrid application	27
Article 10a well-established use application	14
Article 10a well-established use application / Extension de gamme	1
Article 10c informed consent application	4
Article 8(3) / substance connue	8
Article 8(3) application / known substance / Extension de gamme	1
Autre (plantes-homéop) : Art. 10a	6
Autre (plantes-homéop) : Article 14	189
Autre (plantes-homéop) : Article 16	49
Autre (plantes-homéop) : Article 16a	30
(non précisé)	4
Total général	450

Parmi ces demandes, leur traitement est le suivant (arrêté au 14 février 2019) :

- 77 demandes en attente de réponse à mesure d'instruction par les demandeurs
- 144 dossiers terminés ou en cours de décision finale

Le reste est en cours d'instruction à des stades plus ou moins avancés (entre le 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} tour d'évaluation)

Discussions :

✓ Périmètre du dispositif pour les dossiers de plantes/homéopathies

L'Afipa fait état que le dispositif proposé n'avait pas été compris par tous les laboratoires et qu'il avait exclu certaines demandes de validation d'AMM homéopathiques / plantes ; en effet, les laboratoires concernés pensaient que pour ces spécialités disposant déjà d'une AMM, leur traitement était toujours rattaché au dispositif de validation mis en place depuis 2001 et qu'ils ne pouvaient ainsi pas prétendre au nouveau dispositif.

L'ANSM précise que ces cas nouvellement identifiés ne seront pas pris en compte dans le cadre de l'engagement CSIS même s'ils relèvent bien du périmètre ; la liste doit être stabilisée afin de produire des indicateurs fiables et garantir une bonne gestion.

Toutefois l'ANSM pourra proposer une deuxième vague après résolution des dossiers « CSIS » ; le traitement de ces cas non identifiés sera effectué dans un second temps, après juin en distinguant les validations des nouvelles demandes.

Note post-meeting : L'ANSM confirme que le périmètre du dispositif établi dans le cadre du CSIS concerne toutes les demandes d'AMM et d'enregistrement en souffrance, qu'elles soient en cours de

validation ou en tant que demande initiale à partir du moment où la firme les a déclarées dans le cadre du dispositif CSIS dont cette étape est à présent close.

De fait, et en accord avec les modalités de traitement proposés et partagés avec le comité d'interface, sont sorties de la liste CSIS les demandes anciennes suivantes :

- *qui ont fait l'objet d'une mesure d'instruction dont le délai de réponse accordé aux laboratoires (1 an) ne permet pas une résolution du dossier au 30 juin 2019. Ce stock est de fait du côté des industriels.*
- *pour lesquelles les laboratoires préfèrent spontanément redéposer un dossier mis à jour,*
- *que le laboratoire décide d'abandonner.*

✓ Prochain bilan

Suite à l'analyse de l'état d'avancement des demandes établi par les directions de l'ANSM, il est demandé aux industriels de se positionner définitivement sur leur intention par rapport à leur demande.

- Maintien dans la liste CSIS : ce qui impose de respecter les délais proposés de part et d'autre
- Abandon de la demande : dans ce cas, il est demandé au laboratoire de formaliser auprès de l'ANSM l'abandon afin de clore les dossiers d'un point de vue administratif.
- Redépôt/mise à jour complète d'un dossier mis à jour : dans ce cas, l'ANSM a confirmé que, quel que soit l'état d'avancement de leur demande, au démarrage du dispositif, les demandeurs auront la possibilité de soumettre une version actualisée selon l'état de l'art de leur demande ; dans ce cas, les redevances initialement versées seront toujours valides puisqu'elles concernent le même dossier. Les demandeurs devront informer l'ANSM de leur intention avant le lancement du dispositif et indiquer une date prévisionnelle de dépôt. Il n'y aura pas de limite de date d'utilisation de la quittance mais il faudra bien rappeler dans la lettre d'accompagnement qu'il ne s'agit pas d'une nouvelle soumission mais d'une mise à jour dans le cadre du *dispositif CSIS de traitement des AMM en souffrance*.

***Note post-meeting** : L'ANSM précise que les redépôts devront se faire sous format électronique déposé sur la plateforme CESP en précisant dans les commentaires : « dispositif CSIS de traitement des AMM en souffrance ».*

Un retour des organisations professionnelles sur ces intentions est attendu pour le 10 mars 2019. Par ailleurs, dans le cadre des échanges au cours du traitement individuel des dossiers, les organisations Leem-Gemme-Afipa-Amlys vont consolider la liste des demandeurs : les coordonnées et adresses email d'un point de contact pour chaque demandeur/futur titulaire identifié seront envoyés à l'ANSM au plus tard le 8 mars.

✓ Mise à jour des dossiers après obtention de l'AMM

Dans le cadre de ce dispositif, certaines AMM seront accordées malgré des documents fournis anciens (en qualité pharmaceutique) mais dont la validité réelle a été au préalable vérifiée:

- Certificat BPF
- Versions anciennes d'un ASMF
- Ancienne version d'un CEP

Toutefois, le titulaire devra s'engager à régulariser son dossier via la soumission de demandes de modifications d'AMM au maximum 6 mois après l'obtention de l'AMM et avant toute commercialisation.

NB : Il est à noter que des nécessités de mise à jour en raison de l'évolution des guidelines scientifiques (ex : ICHQ3D, méthodes de contrôle obsolètes ou mises à jour des spécifications de produit fini) ne peuvent faire l'objet d'une autorisation avec engagement.

Toutefois, si la conformité avec ICHQ3D, a déjà été réalisée depuis la soumission initiale, il est recommandé d'en informer l'agence au plus tôt et de fournir les résultats avant l'échéance de son traitement par l'agence.

✓ Mise à jour des annexes des génériques sans spécialité de référence

L'ANSM va proposer des modalités pour la mise à jour des annexes.

La situation des génériques sans princeps existant à ce jour sera travaillée en sous-groupe de travail (représentants de l'Agence, S. Chamorro, A. Flament, G. Kan Mallet) pour en particulier déterminer comment faire évoluer les annexes. Une réflexion sera lancée sur la possibilité de créer un princeps « virtuel » tenu à jour par l'ANSM.

✓ Mise à jour des annexes au dernier format de la feuille de style

Le dépôt se fera en cours de procédure selon un timing et des modalités qui seront définies par l'agence.

1.3. Point Brexit

Un rappel des requis est consultable sur le site ANSM avec lien vers les différents documents Q&A de la commission, de l'EMA et du CMDh, pour les demandes d'AMM en cours d'évaluation ou les AMM existantes pour lesquels des opérateurs sont situés en Grande-Bretagne.

Pour les dossiers qui ne sont pas encore conformes, il est nécessaire de changer les demandeurs/opérateurs encore basés au Royaume-Uni car après le Brexit l'ANSM ne délivrera pas ces AMM. Il est fortement recommandé aux laboratoires de se mettre en conformité.

Les demandes de modifications devront être soumises avant la date du Brexit (la suppression des sites inactifs peut être déposée jusqu'à 2 mois après, cf. Q&A CMDh).

Une attention devra être portée aux AMM en souffrance dont le produit de référence est enregistré au Royaume-Uni .

Pour les AMMs listant plusieurs sites de libération des lots et dont celui situé au Royaume-Uni n'est pas actif, la suppression peut être faite jusqu'au mois de mai.

1.4. ASMF

Sujet toujours en cours en discussion à l'ANSM.

2. MODIFICATIONS D'AMM

2.1. Fluoroquinolones : Stratégie de soumission des DMI

L'ANSM déplore que la stratégie de dépôt qui avait été proposée pour la mise à jour de l'information produit des fluoroquinolones n'ait pas été suivie par les firmes malgré la recommandation diffusée sur internet :

<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Modifications-d-AMM/Modifications-d-AMM/Fluoroquinolones-Modalites-de-mise-en-aeuvre-en-France-des-modifications-des-AMM-suite-aux-recommandations-europeennes>

La Commission européenne ayant tardé à publier la décision relative à l'article 31, certains industriels ont considéré que le délai entre les deux modifications était trop important pour les combiner, et que la recommandation de l'agence a été communiquée trop tardivement pour pouvoir la mettre en œuvre.

Pour de prochains cas similaires, les firmes préconisent une communication plus anticipée de la part de l'Agence.

Dans la situation des laboratoires génériqueurs, le souhait de l'ANSM d'un dépôt post publication des annexes pour les spécialités selon une demande de modification d'AMM type IB (au lieu d'une variation type IA potentiellement exonérée de paiement d'un droit), devra être clarifiée.

2.2. AINS et Grossesse

Contexte:

L'Agence fait état de cas d'exposition pendant la grossesse, dont le 3^e trimestre, malgré la contre-indication durant le dernier trimestre, malgré des communications auprès des professionnels de réalisées en 2003 & 2009 ainsi qu'aux patients (Foire aux questions en janvier 2017).

Constat:

- ✓ Pour une même substance: niveaux de recommandation différents et/ou non conformes entre RCP et notice
- ✓ Entre substances: informations discordantes
- ✓ Libellés européens existants pour tous les AINS et acide acétylsalicylique, à adapter en France pour tenir compte d'une période de contre-indication différente (24SA ou 5^{eme} trimestre révolu vs dernier trimestre)
- ✓ Action réglementaire à mener: harmonisation des RCP et notices nécessaire (296 spécialités dont 207 en procédure nationale)

Méthodologie d'harmonisation

- ✓ Information produit :
 - L'ANSM proposera un libellé type des rubriques 4.3 et 4.6 pour chaque substance, notamment pour la rubrique allaitement
 - L'automédication sera prise en compte dans le libellé
 - La concordance avec la rubrique 5.3 sera également prise en compte
- ✓ Impacts sur les AMM (quelle que soit la voie d'administration)
 - 1 RCP Acide acétylsalicylique
 - 1 RCP coxibs
 - RCP adapté pour les autres AINS

Modalités de dépôts

Pour les AMM nationales :

- ✓ Soumission d'une modification de type IA (C.I.z)
- ✓ Période à définir entre avril et septembre

✓ Prérequis :

- ANSM publie les libellés types à mettre en œuvre
- Titulaire soumet les modifications à partir de la dernière version du fichier sécurisé des annexes FST10 (recensement à faire)
- Ne pas déposer si une autre modification d'annexes est en cours de traitement
- Ne pas déposer de nouvelle modification avant la fin du traitement de la modification Grossesse

Discussions :

Les industriels sont favorables à cette initiative ; toutefois, ils demandent à l'Agence d'aller jusqu'au bout de la démarche et de proposer un pictogramme grossesse pour l'étui afin de garantir l'harmonisation des conditionnements.

L'objectif affiché par l'ANSM est une information à jour en septembre, ceci sera associé à un rappel du bon usage de ces produits selon des modalités à étudier.

2.3. NOTIFICATION DES DECISIONS

2.3.1. Application des décisions implicites

Les firmes remontent des cas où elles reçoivent parfois à distance des notifications alors que des décisions implicites se sont appliquées ; cela pose des problèmes soit pour les dates de mise en production, soit pour la mise en œuvre lorsque les décisions sont contradictoires. Ces réclamations devraient être adressées directement au Directeur Général, notamment si une récurrence est constatée.

L'ANSM rappelle les règles d'application des délais et renvoie à la communication qui a été réalisée sur le site de l'agence :

https://www.ansm.sante.fr/content/download/111941/1418367/version/3/file/Application_delais_modifications+AMM_nov+2018_V7.1.pdf

- pour les modifications type IA : le délai court à réception de l'accusé de réception CESP du dépôt de la demande
- pour les modifications type IB et II : le délai court à partir de l'émission du J0.

Les décisions implicites s'appliquent dès lors que le délai de notification a été échu.

Pour les modifications type II, les motifs d'un refus implicite peuvent être demandés par le laboratoire sauf si celui-ci intervient après un jeu de questions / réponses ; dans ce cas, les raisons du refus sont identiques aux objections formulées au terme du premier tour.

2.3.2. Mise à jour des Bases des Données

Chantier en cours au niveau de l'ANSM pour améliorer la transparence et une mise à jour rapide de la BPDM de l'agence

Les firmes constatent, de manière régulière, des RCPs manquants dans la BDM et demandent que l'agence améliore la publication de ces informations. Des exemples ont été présentés par le Gemme.

En ce qui concerne les enregistrements des spécialités à base de plantes ou homéopathiques, une feuille de style est en cours d'élaboration permettant un format compatible avec une publication sur la BPDM.

2.3.3. Dématérialisation des notifications

La dématérialisation des notifications devrait être mise en œuvre à partir de mi-mars. Les adresses génériques des laboratoires sont à transmettre à l'Agence par les associations professionnelles. Pour les échanges/questions, un contact direct se fera entre la personne en charge du dossier à l'agence et le point de contact direct du laboratoire.

Note post-meeting : l'ANSM fera une mise à jour sur son planning prévisionnel de dématérialisation qui sera décalée.

2.3.4. Conformités Traduction

Le délai réglementaire de notification est de 30 jours à partir du moment une traduction de qualité correcte conforme aux recommandations émises par l'ANSM a été soumise. Quelques retards de la part de l'Agence ont été constatés sur des modifications d'AMM en vue d'introduire la sérialisation. Un audit a été réalisé à l'ANSM, il a été constaté que le document n'est pas systématiquement signé par un délégataire du pharmacien responsable et que la qualité des traductions est parfois de qualité moyenne. Ce sujet sera aux programmes des inspections et portera particulièrement sur le processus de revue de la qualité et validation des traductions ainsi que la qualification des signataires.

L'ANSM a mis en place un processus permettant d'examiner la dénomination avant la fin de la procédure européenne ; lors de la phase de traduction, les demandeurs doivent joindre à leur dossier « traduction » le mail de l'ANSM confirmant l'acceptation du nom proposé.

Si le titulaire n'a pas reçu cette acceptation au moment de soumettre l'engagement de traduction, il doit contacter l'évaluateur en charge au niveau de la DP (relance conseillée avant la fin de la procédure). A ce titre, il y aura désormais un retour obligatoire par l'ANSM. En cas de désaccord, il faudra soumettre une modification de changement de dénomination dans un deuxième temps.

2.3.5. Divers

✓ **Rubrique « sportif » de la feuille de style**

Cette rubrique n'existe plus dans feuille de style EU, cette mention est donc à supprimer sauf si le RMS la garde ;

✓ **Excipients effet notoire**

La recommandation de les mettre en gras tel que précisé dans le compte rendu de la réunion précédente doit aussi être précisée dans la feuille de style (le guide EEN est en cours de mise à jour par ailleurs).

2.4. FEUILLE DE ROUTE ANSM 2019

- ✓ Demandes d'AMM en souffrance : liste CSIS
- ✓ Mise en œuvre du processus optimisé de traitement des demandes d'AMM : préparation des guides d'aide au dépôt, optimisation de la procédure de recevabilité
- ✓ Harmonisation Génériques/Princeps : création d'un sous-GT

**Prochaine date du comité d'interface :
12 juin 2019 - 14h**