

Numero unique de document : groupe 5 2016-01
Date document : 26/05/2016
Direction : EVALUATION
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 26 mai 2016 de 14h00 à 16h00 – salle A013

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
CAMARA Anne-Laure	Chef de pôle flux AMM – Direction de de la maîtrise des flux et des référentiels ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BUBENICEK Wenceslas	Directeur de la maîtrise des flux et des référentiels ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DUPLESSIS Evelyne	Chef de la mission pilotage et contrôle interne ANSM	<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 (présidente par interim) 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FLAMENT Agnès	Biogaran	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOULEMOT Sylvie	Directeur des affaires réglementaires pharmacien responsable 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"/>
MAGLIONE Sandrine	AFIPA	<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	Responsable affaires réglementaires - Zambon	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 est adopté.
Le compte-rendu de la séance du 17 mars 2016 a été approuvé.

II – DEROULE DE SEANCE

1. Catégories 1 et 2 (et la gestion du stock): bilan

Bilan chiffré au 23 mai 2016

- ◆ **Catégories 1, AMM nationales, sans annexe**
Depuis le 17 août 2015, 720 demandes (2232 NL) ont été enregistrées :
 - 692 ont été notifiées (2218 NL)
 - Délai moyen de traitement : 10 jours
- ◆ **Catégories 2, AMM nationales, avec ou sans annexe**
Depuis le 1^{er} décembre 2015, 624 demandes (1623 NL) ont été enregistrées :
 - 439 ont été notifiées (1125 NL)
 - Délai moyen de traitement : 29 jours
- ◆ **Catégories 1 et 2, AMM nationales, avec demande de reprise du stock**
Depuis le 1^{er} décembre 2015, 287 demandes (530 NL) ont été enregistrées :
 - 137 ont été notifiées (252 NL)
 - Délai moyen de traitement : 47 jours

Bilan qualitatif au 29 février 2016

Parmi les dossiers reçus, certaines difficultés de traitement ont été observées ;

- ◆ Non-respect de la **feuille de style**.
Recommandation 1 : depuis le 21 mars 2016, il est demandé d'utiliser la dernière feuille de style en vigueur sur le site de l'agence et de respecter le format et les règles de rédaction publiées sur le site de l'agence. Le non-respect des recommandations en matière de rédaction des annexes de l'AMM entraîne un traitement plus long au sein de l'agence. Désormais, une feuille de style non conforme sera un élément de non-recevabilité.
- ◆ Concernant la **constitution des demandes de reprises de stock** :
Le tableau annexé à l'engagement de conformité au format excel n'est pas toujours bien complété, notamment lorsque le dossier a déjà pu faire l'objet d'une évaluation → **Recommandation 2** : se référer au document de la foire aux questions ; par ailleurs, le tableau excel sera mis à jour pour préciser dans un onglet les instructions pour compléter chaque colonne du tableau.

2. La mise en place de l'engagement de conformité de traduction : bilan

Une phase expérimentale auprès de la Direction des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations (GENER) a été mise en place depuis le 18 février.

L'ensemble des entreprises de génériques (y compris les entreprises de spécialités princeps ayant dans leur portefeuille des AMM génériques) a reçu une information à ce sujet par mailing

dans lequel étaient précisés les modalités de soumission ainsi que le périmètre de l'expérimentation.

Bilan chiffré au 23 mai 2016

- ◆ Nombre de dossiers déposés : 78
 - Nombre de dossiers déposés refusés : 14 (hors périmètre de l'expérimentation)

- ◆ Nombre de dossiers recevables pour la notification : 64 (124 NL)
 - Nombre de NL avec France RMS : 12
 - Nombre de titulaires : 12
 - Nombre de dossiers de renouvellement : 12 (20 NL)
 - Nombre de dossiers à notifier avec du stock : 45
 - couvrant 98 demandes en stock non notifiées
 - couvrant 6 (16 NL) renouvellements non notifiés

- ◆ Délai de traitement moyen : 14 jours

L'ANSM observe que la volumétrie n'est pas celle attendue : 26 dossiers par mois ont été reçus au lieu de 50 prévus.

Les industriels concernés par l'expérimentation n'expliquent pas ce faible chiffre ; la communication sur l'initiative n'a peut-être pas été suffisante ?

Les entreprises ajoutent que le faible volume de demandes de modification déposées est très certainement dû aux changements successifs du format de la feuille de style et à l'allongement significatif du temps nécessaire aux entreprises pour préparer leurs dossiers selon les nouvelles modalités.

Bilan qualitatif au 23 mai 2016

D'un point de vue qualitatif, des améliorations sont à apporter. Les titulaires doivent encore d'appropriier le nouveau processus et apporter une grande attention dans la qualité de leurs soumissions.

En effet, parmi les 64 dossiers traités :

- 4 dossiers déposés étaient incomplets
- 39 ont fait l'objet d'échange avec le titulaire
- seulement 9 dossiers notifiés n'ont nécessité aucun échange intermédiaire

La plupart des échanges portent sur la forme :

- il persiste encore beaucoup d'erreurs dans l'usage de la feuille de style.
- les engagements sont parfois mal complétés (oubli demande code CIP, rubriques mal renseignées...)

En ce qui concerne le fond et la qualité de la traduction, une vigilance accrue doit être portée.

En effet, les exemples portant sur le fond sont rares mais existent:

- « tunnel carpien », « agréé au lieu d'âgé »,
- textes en anglais restés non traduits, schéma avec commentaires en anglais,
- mauvaise conversion des règles d'usage pour les symboles mathématiques,
- tableau illisible sans colonnes ni lignes matérialisées....

L'ANSM insiste sur la qualité de la relecture des documents avant envoi à l'agence ; dans les premiers temps, l'ANSM peut accorder une certaine tolérance dans le délai de transmission des propositions de traductions au profit d'une qualité irréprochable.

Conclusions

Malgré quelques points de vigilance, le bilan positif permet le déploiement des engagements de conformité des traductions à l'ensemble des spécialités.

Périmètre : Demandes de modifications des AMM issues des MRP/DCP

Date de mise en œuvre : 17 juin

Modalités : elles seront diffusées sur le site de l'ANSM ; basées sur celles proposées dans le cadre de l'expérimentation avec quelques ajustements.

Perspectives

L'extension aux demandes d'AMM initiales sera étudiée.

Un lexique des termes et locutions à utiliser dans les notices sera proposé et diffusé sur le site de l'agence.

3. Pistes d'amélioration à l'initiative de l'agence

Dépôt dans le portail CESP

Afin de réduire le délai de traitement des dossiers déposés dans le portail CESP, l'ANSM émet les recommandations suivantes :

- En cas de *grouping*, faire une seule soumission CESP :
 - ✓ 1 CESP = 1 lettre de demande (*cover letter*) = 1 formulaire de demande (*application form*)
 - ✓ Si cette opération n'est pas possible : compléter correctement le **bordereau de quittance** avec les N° CESP
- En cas de *worksharing*, faire une seule soumission CESP :
 - ✓ Regrouper dans 1 dépôt CESP si c'est possible en terme de taille
 - ✓ Sinon, contacter la DMFR afin de mettre en place un tableau de suivi excel
- Pour les procédures européennes pour lesquelles la France agit en tant que RMS, 2 soumissions sont réalisées :
 - ✓ 1^{er} envoi destiné au RMS (identifié par **RMS-FR**)
 - ✓ 2^{ème} envoi destiné aux CMS et RMS

La même demande est ainsi déposée en doublon : dans ce cas, il est recommandé d'identifier le 2^{ème} envoi par **RMS-ZZ** (au lieu de RMS-FR)
- Attention, veiller à ce que les dossiers soient correctement zippés
- Suivre les recommandations EMA: CESP 2.0 requirement

Constitution des dossiers

L'ANSM rappelle que dans le cadre de l'optimisation du processus de traitement, elle sera plus exigeante sur la qualité des dossiers soumis et appliquera plus rigoureusement la réglementation et les recommandations du CMDh/EMA.

En particulier :

- les DMI « parapluie » ne seront plus acceptées : la règle est de soumettre une demande par modification
- seuls les cas de « grouping » répertoriés à l'annexe III du règlement ou précisés dans les recommandations du CMDh seront autorisés
- le formulaire de demande (*application form – Version 1.20*) doit être complété avec rigueur et en cohérence avec la lettre de demande ; en particulier les informations suivantes sont très importantes et peuvent constituer par leur inexactitude ou incomplétude des motifs de non-recevabilité
 - Nom et adresse du titulaire et du contact corrects
 - Toutes les modifications ont été correctement classées/codifiées
 - Les modifications identiques avec la même codification sont listées autant de fois que nécessaire (ex : nouvelles tailles de conditionnement, nouveaux sites)
 - Dans la rubrique « Precise scope » : une description détaillée de la demande. En cas de grouping, la codification correspondante de chaque modification est également indiquée.
 - Dans le tableau « Present/Proposed » (ou fourni en pièce jointe) : toutes les modifications doivent être indiquées de façon exhaustive :
 - Sont précisées le numéro de section du dossier CTD (niveau le plus bas) et/ou le numéro des sections des annexes de l'AMM impactés
 - Sont précisés le libellé proposé versus la dernière version approuvée au sein du dossier et/ou des annexes de l'AMM
 - Proposition d'annexes de l'AMM avec les modifications apparentes (en mode suivi des modifications de préférence)
 - Les modifications ont correctement porté sur les annexes correspondantes de l'AMM (pas d'oubli)
 - L'engagement du titulaire : les cases 1, 2 et 4 ont bien été cochées, et la date d'implémentation précisée

Il est demandé que le formulaire soit signé par le Pharmacien Responsable ou par une personne ayant délégation.

L'ANSM préconise de se reporter aux recommandations du CMDh pour constituer les dépôts et d'utiliser les « check-list » proposées par l'EMA par exemple avant toute soumission d'une type IA ou IB.

Site CMDh:

Position paper common grounds seen for invalidation/delaying

Day 0 for variations

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh-095-2008-Rev1-Clean.pdf

Examples for acceptable and not acceptable groupings for mrp/dcp products

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_173_2010_Rev14_2016_01_clean.pdf

CMDh Best practice guide on CMDh recommendations on unforeseen variations

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_298_2013_Rev19_2013_03_Ci.pdf

EMA/CMDh explanatory notes on variation application form

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Variations/CMDh_133_2010_Rev07_2014_12_-_clean.pdf

Q/A-list for the submission of variations according to commission regulation (ec) 1234/2008

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev39_2016_01_clean.pdf

Site EMA:

Improving quality of submissions

Lorsque les annexes de l'AMM sont impactées par la demande, l'ANSM rappelle que la mise à jour de l'information produit :

- ✓ doit être effectuée à partir de la **dernière version approuvée**,
- ✓ doit refléter correctement la modification demandée et
- ✓ doit être **strictement limitée au champ de la modification** demandée (ne doit pas comporter de changements autres que ceux induits par la demande de modification)

Ce qui est attendu lors de la soumission:

- ✓ 2 fichiers : un « propre » et un en « mode suivi des modifications »
- ✓ au format T9 V2 en vigueur et obligatoire depuis le 21 mars
- ✓ modèle complet pour toute 1ère utilisation du T9

Ce qui n'est pas recevable:

- ✓ format partiel
- ✓ format pdf
- ✓ important irrespect des styles (style normal...)
- ✓ mélange de deux formats (T7 + T9)

L'ANSM rappelle que des recommandations pour la rédaction des annexes de l'AMM sont publiées sur le site de l'agence et invite les titulaires à s'y référer systématiquement.

La feuille de style est un élément constitutif de la recevabilité et à ce titre, le démarrage du calendrier est tributaire d'un format conforme.

Discussions :

Les industriels souhaitent pouvoir bénéficier d'une formation à l'utilisation de la feuille de style.

Ils suggèrent de mettre en place un e-learning permettant à un grand nombre de pouvoir s'y inscrire.

L'ANSM étudiera la possibilité de mettre en place un tel dispositif.

Reprise du stock

A compter du 17 mai, à l'occasion de toute nouvelle demande (quelle que soit la catégorie interne à l'agence de demande de modifications 1-4), il est donné la possibilité au titulaire de demander une régularisation des demandes antérieures non encore notifiées à la date de ce nouveau dépôt.

Les modalités sont les suivantes :

1. **Concernant la nouvelle demande de modification d'AMM :** Dossier complet correspondant à la nouvelle demande avec quelques adaptations :
 - Lettre de demande (*Cover letter*) : mentionner l'existence de demandes en attente (« *stock* ») et faire référence à l'attestation jointe
 - Si annexes impactées : ne fournir qu'un jeu consolidé et complet, incluant les informations issues du stock
2. **Concernant les demandes en attente « *stock* » :**
 - Attestation de la conformité du *stock* complétée par NL
 - Annexe de l'attestation de la conformité du *stock* sous format excel
 - Preuves de dépôt :
 - a) Copie de la lettre de demande initiale (*cover letter*)
 - b) Copie du formulaire de variation
 - c) Copie des quittances
 - d) Copie du dossier complet le cas échéant
 - Si dépôt antérieur papier → fournir en papier ou CD-Rom
 - Si dépôt antérieur NeeS / eCTD → préciser la *tracking list* et N°séquence EURS
 - e) Copie des décisions des états-membres portant sur le même dossier le cas échéant

3. Propositions d'annexes consolidées et complètes (RCP, Notice, Etiquetage, Annexe II) au format de la feuille de style en vigueur

Discussions :

Les modalités seront communiquées via le comité d'interface et le site de l'agence (modèle d'engagement).

L'ANSM envisage également d'associer une lettre circulaire à chaque décision afin de rappeler l'initiative.

En effet, depuis décembre 2015, le nombre de demandes de régularisation d'un stock est très faible au regard de ce qui avait été estimé.

Le délai de traitement d'une nouvelle demande associée à un stock peut aller jusqu'à 90 jours (60 jours pour toute catégorie 1-2 ; 90 jours pour toute catégorie 3-4).

L'ANSM invite toutefois les firmes à anticiper les dépôts massifs et contacter les directions produits correspondantes afin d'organiser les dépôts et les calendriers d'évaluation.

L'ANSM insiste sur l'importance d'éviter des dépôts concomitants ; particulièrement lorsqu'une demande de reprise du stock est en cours de traitement qui conduira à une mise à jour complète des annexes de l'AMM.

Règle en matière de décisions

L'ANSM rappelle qu'il n'y a pas de procédure contradictoire pour les demandes de type IA.

Pour les demandes de type IB ou II, une procédure contradictoire est prévue, au cours de laquelle l'ANSM a la possibilité de modifier les propositions d'annexes du titulaire.

Pour certaines demandes de type IB ou II, il est possible que l'ANSM se prononce favorablement dès le 1^{er} tour tout en apportant des modifications mineures aux propositions d'annexes du titulaire. Il s'agira de modifications non substantielles, de forme ou de mise en conformité aux libellés type (QRD). Dans ce cas de figure, elle précisera quelles rubriques ont fait l'objet d'une reformulation dans le courrier de décision.

En tout état de cause, l'ANSM n'émettra plus de demandes de clarifications ni de projet de rectificatif.

Il appartient aux firmes de bien relire leurs propositions d'annexes avant toute soumission et de signaler dans le courrier de demande toute précision utile à l'évaluation/notification.

Passage au eCTD

L'ANSM rappelle que la feuille de route de l'EMA prévoit le passage au format eCTD de toutes les AMM à compter du 1/1/2018.

Les conditions et modalités sont les suivantes :

- Pas d'évènements réglementaires en cours
- Soumission d'une baseline (Module 3 complet *a minima*) → à préciser dans la *cover letter* ;
- Pas de redevances
- Pas d'évaluation de la baseline
- Engagement de conformité au dossier dûment approuvé (aucune nouvelle information qui n'a pas fait l'objet d'un dépôt et dûment autorisée) → ajout d'une nouvelle séquence si demande de modification en parallèle

Il est par conséquent important d'anticiper cette conversion avec les délais de traitement.

Discussions :

Si le dépôt d'une *baseline* n'est pas obligatoire, l'agence recommande fortement de la soumettre afin d'avoir une traçabilité documentaire.

**Prochaines dates du comité d'interface :
7 juillet 2016 – 14h**

En annexe : état d'avancement de la feuille de route

Comité d'interface ANSM-Industriels : Groupe de travail n°5
Feuille de route : Projet optimisation du processus de traitement des demandes de modifications d'AMM

N°	Thématique	Objectifs	Livrables	Réalisé	Responsable ANSM	Représentants Industriels
1	Catégorisations	Etablir une liste des cas de variation les plus courants afin de : ❖ simplifier et optimiser le traitement ❖ prioriser le traitement ❖ identifier le besoin d'améliorer la constitution des dossiers soumis en vue de standardiser l'instruction	1. Etats des lieux 2014 : a. établir la liste des cas de variations les plus fréquentes (préciser les codes de modification définis à l'annexe des lignes directrices*) b. confronter les listes ANSM et industriels	✓	A-L Camara	A. Flament F. Le Bras S. Maglione
			2. Etablir la liste des cas de variations prioritaires en tenant compte des enjeux sanitaires et industriels (préciser les codes de modification définis à l'annexe des lignes directrices)	✓		
			3. Etablir la liste des cas pour lesquels la constitution des dossiers doit être améliorée pour un traitement optimisé et standardisé au sein de l'agence (check-list, dossiers-type, etc..)			
2	Notification					
2.1	Format-type des propositions d'annexes de l'AMM	Proposer un format qui soit à jour par rapport aux modèles de l'Europe, qui soit le moins contraignant possible en termes de processus dans le cadre des échanges ANSM-Industriels et qui réponde aux critères techniques pour une publication dans la Base Publique des médicaments et autres bases de données	1. Définir et partager le format-type : feuille de style T9	✓	A. Richard	V. Laugel G. Kan-Mallet M. Dubois
			2. Etablir des règles / procédures d'utilisation	✓		
2.2	Traductions	Améliorer la qualité des traductions proposées par les industriels et simplifier le processus de vérification, pas de livrable proposé pour cet objectif	1. Etablir et partager un modèle d'engagement du titulaire/Pharmacien Responsable de la conformité de la traduction par rapport au texte original anglais	✓	A. Richard	A. Arnault de La Ménardière S. Goulemot F. Meillier
			2. Etablir et partager des recommandations relatives à la bonne qualité des traductions	✓		



N°	Thématique	Objectifs	Livrables	Réalisé	Responsable ANSM	Représentants Industriels
2.3	Harmonisation des AMM entre princeps et génériques	Simplifier l'instruction des AMM génériques par rapport aux spécialités princeps en harmonisant les textes	1. Identifier les sources de dysharmonie et établir un plan d'action pour harmoniser les textes entre « génériqueurs » et entre « génériqueurs » et « princeps »	A programmer	A. Richard	
			2. Identifier la nécessité de constituer des dossiers type	A programmer		
			3. Etablir un modèle d'engagement du titulaire/Pharmacien Responsable de la conformité du générique par rapport au princeps	A programmer		
2.4	Implémentation des arbitrages européens	Simplifier l'implémentation des modifications d'AMM issues des arbitrages européens	1. Identifier la nécessité de constituer un contenu type des dossiers 2. Etablir un modèle d'engagement du titulaire/Pharmacien Responsable de la conformité à la décision européenne	A programmer	A. Richard	
3	Avis aux demandeurs / titulaires	Rédiger un avis aux demandeurs/titulaires rappelant les exigences réglementaires et apportant des informations pratiques en termes de processus, de format et éventuellement de contenu du dossier de demande de modification d'AMM	1. Rédiger des recommandations spécifiques dont le besoin a été identifié lors des ateliers		F. Montanier	
			2. Mise à jour ou rédaction d'un avis aux demandeurs/titulaires spécifique	A programmer		