

Numero unique de document : groupe 5 2015-07
Date document 02/07/2015
Direction : EVALUATION
Personne en charge : Cécile Delval

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

Séance du mercredi 02 juillet 2015 de 16h00 à 18h00 – salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
CAMARA Anne-Laure	Référent qualité pharmaceutique à la Direction de l'évaluation ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BUBENICEK Wenceslas	Directeur de la maîtrise des flux et des référentiels ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DELVAL Cécile	Directrice de l'évaluation – Présidente du groupe ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUPLESSIS Evelyne	Chef de la mission pilotage et contrôle interne ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GANDOLPHE To 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"/>
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"/>
ARNAULT DE LA MENARDIERE Axelle	Johnson & Johnson Santé Beauté France	<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"/>

I – Adoption de l’Ordre du jour

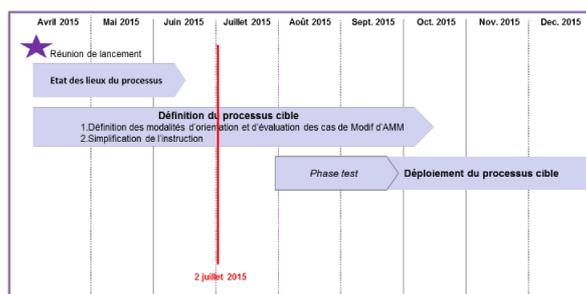
L’ordre du jour proposé, est présenté par Cécile Delval et est adopté.
Le compte-rendu de la séance du 20 mai a également été approuvé.

II – Déroulé de séance

A. Etat d’avancement du projet ANSM

Points d’avancement

Rappel du calendrier



Travaux	Etat	Commentaire
1 - Etat des lieux du processus	●	• Approfondissement en cours sur les zones à fort volume d'activité
2 - Définition du processus cible		
2.1. Propositions d'actions de simplification rapides et immédiates	●	• 2 propositions (Cf. infra) à valider
2.2. Propositions de simplification du processus d'instruction	○	• Des 1 ^{er} leviers ressortent du diagnostic • Une analyse des causes racines aura lieu en juillet afin de garantir la pertinence des leviers d'optimisation
3 - Adaptation des outils SI de l'agence	●	• Analyse fonctionnelle en cours
4 - Déploiement du processus cible	○	• Lancement dès la mi juillet sur 2 leviers

ANSM

5

L'état des lieux qui a été réalisé sur le processus actuel à l'agence a permis de confirmer la nécessité d'harmoniser et optimiser le traitement des demandes de modifications d'AMM.

Les demandes de modifications les plus fréquentes :

Parmi les 310 modifications d'AMM définies par les lignes directrices du règlement européen,

- 29 présentant le plus d'occurrences représentent 72% du volume annuel de variation (chiffres 2014)
- 76 codes ont été inactifs en 2014 (soit 28% du nombre de codes)
- 49% des codes représentent moins de 1% du volume total de variation

Liste des 29 modifications les plus fréquentes :

Code	Objet (Libellé)
C.I.1.a	Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice visant à mettre en œuvre les conclusions d'une procédure de saisine de l'Union : Le médicament entre dans le champ couvert par la procédure

Code	Objet (Libellé)
B.III.1.a.2	Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne, nouveau ou actualisé, ou suppression d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne _ Certificat actualisé présenté par un fabricant déjà approuvé
C.I.4	Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice en raison de nouvelles données en matière de qualité, d'essais précliniques et cliniques ou de pharmacovigilance
C.I.z	
C.I.2.a	Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice d'un médicament générique/hybride/biosimilaire à la suite d'une évaluation du ou des mêmes changements pour le produit de référence : Mise en œuvre d'un ou de plusieurs changements pour lesquels le titulaire de l'AMM n'est pas tenu de soumettre des informations complémentaires
A.7	Suppression de sites de fabrication : pour une substance active, une substance intermédiaire ou un produit fini, *d'un site de conditionnement, *d'un fabricant responsable de la libération des lots, *d'un site de contrôle des lots ou *d'un fournisseur de matières premières, de réactifs ou d'excipients (si mentionné dans le dossier)
A.1	Changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
B.II.b.1.a	Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini _ Site de conditionnement secondaire
A.2.b	Changement dans la dénomination (de fantaisie) du médicament pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale
B.III.1.a.3	Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne, nouveau ou actualisé, ou suppression d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne _ Nouveau certificat présenté par un nouveau fabricant (remplacement ou ajout)
C.I.9.a	Changement(s) apporté(s) à un système de pharmacovigilance existant, tel que décrit dans la DDSP: Changement concernant la personne qualifiée responsable en matière de pharmacovigilance et/ou ses coordonnées et/ou les modalités de suppléance
B.II.b.1.b	Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini _ Site de conditionnement primaire
B.II.f.1.b.1	Changement de la durée de conservation ou des conditions de stockage du produit fini _ Extension de la durée de conservation du produit fini _ Tel que conditionné pour la vente (sur la base de données en temps réel)
B.III.1.a.1	Présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne, nouveau ou actualisé, ou suppression d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne _ Nouveau certificat présenté par un fabricant déjà approuvé
Transfert Titulaire	Transfert Titulaire
B.II.d.2.a	Changements mineurs dans une procédure d'essai approuvée du Produit fini
B.II.b.2.a	Changement d'importateur, des modalités de libération des lots et des essais de contrôle de qualité du produit fini _ Remplacement ou ajout d'un site où ont lieu les essais / les contrôles des lots
B.II.d.2.d	Autres changements concernant une procédure d'essai du produit fini (y compris remplacement ou ajout)
Changement exploitant	Changement exploitant
B.I.d.1.a.4	Changement dans la période de recontrôle/de stockage ou dans les conditions de stockage de la substance active lorsque le dossier approuvé ne contient pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne couvrant la période de recontrôle _ Extension ou introduction d'une période de recontrôle/de stockage sur la base de données en temps réel
B.II.b.3.a	Changement dans le procédé de fabrication du produit fini, y compris d'un intermédiaire utilisé dans la fabrication du produit fini - Changement mineur dans le procédé de fabrication
B.II.b.2.c.1	Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de l'importation et/ou de la libération des lots _ Sans essais/contrôles des lots
B.II.b.1.e	Remplacement ou ajout d'un site de fabrication pour une partie ou la totalité du procédé de fabrication du produit fini _ Site où sont effectuées une ou plusieurs opérations de fabrication, excepté la libération des lots, le contrôle des lots et le conditionnement primaire et secondaire, pour les médicaments non stériles

Code	Objet (Libellé)
A.5.a	Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant/de l'importateur du produit fini (y compris les sites de libération des lots et de contrôle de la qualité) : Les activités pour lesquelles le fabricant/l'importateur est responsable incluent la libération des lots
B.II.d.1.z	Changement dans les paramètres de spécification et/ou les limites du produit fini _ Autres
A.5.b	Changement du nom et/ou de l'adresse du fabricant/de l'importateur du produit fini (y compris les sites de libération des lots et de contrôle de la qualité) : Les activités pour lesquelles le fabricant/l'importateur est responsable <u>n'incluent pas</u> la libération des lots
B.II.b.2.c.2	Remplacement ou ajout d'un fabricant responsable de l'importation et/ou de la libération des lots _ Avec essais/contrôles des lots
A.4	Changement du nom et/ou de l'adresse: du fabricant (y compris, le cas échéant, des sites de contrôle de la qualité) ou du titulaire du DPSA, ou du fournisseur de la substance active, de la matière première, du réactif ou de la substance intermédiaire utilisés dans la fabrication de la substance active (si précisé dans le dossier technique), lorsque le dossier approuvé ne comporte pas de certificat de conformité à la pharmacopée européenne, ou du fabricant d'un excipient nouveau (si précisé dans le dossier technique)
B.II.b.4.a	Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) du produit fini _ Jusqu'à 10 fois supérieure à la taille initialement approuvée du lot

Discussions :

La liste présentée par l'ANSM est cohérente avec ce qui est observé par les industriels. Sur la base de cette liste, des travaux seront conduits pour identifier et partager le contenu optimal de ces demandes.

Une liste des modifications ayant un enjeu important pour les industriels a été communiquée à l'ANSM le 1^{er} juillet. Les membres industriels du groupe de travail souhaitent que les types de modifications de cette liste fassent également l'objet d'un processus de revue et de notification optimisées. L'ANSM a donné un avis favorable à cette demande et définira, lors de la prochaine réunion fixée au 30 septembre 2015, un planning pour l'intégration de cette liste dans les phases tests prévues.

B. Présentation des leviers d'optimisation mis en œuvre par l'Agence dès l'été 2015

1) Mettre en place une phase test d'instruction des demandes sur un périmètre défini

Dans le cadre de la phase de test portant sur un certain nombre de modifications de type IA en procédure nationale, afin d'améliorer les délais de traitement et simplifier les pratiques, le plan d'actions ANSM vise à :

1. Valider le périmètre de la phase test (*environ 16% du volume des demandes*) → échéance : le 17 juillet
2. Redéfinir le mode opératoire du processus d'instruction interne à l'Agence → échéance : 14 août
3. Déployer la phase test à partir du 17 août
4. Mesurer la performance de la phase test sur la période : 17 août / 30 Septembre
5. Faire le bilan → échéance : 15 octobre

Discussions :

Un bilan sera partagé au terme de la phase d'expérimentation.

Afin d'assurer la réussite de cette phase test, l'ANSM a proposé :

- un encouragement fort à la dématérialisation pour viser le 0 papier le plus rapidement possible

- un encouragement fort à l'utilisation du formulaire de demande de modification électronique (e-Variation Application form : http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/1.17/variation_v1.17.0.0.pdf)
- rappelle de soumettre les dossiers sur un seul canal (éviter les doublons - CESP + papier + autres supports)

La majorité des industriels a adhéré à cette proposition et certains précisant qu'ils s'engagent à la relayer pour accélérer notamment le processus de dématérialisation en interne.

Les industriels ont suggéré l'idée de partager un modèle de décision qui serait pré-rempli par les titulaires sur le même principe que le formulaire de caducité.

L'agence a enregistré cette proposition pour y travailler.

Par ailleurs, une évaluation du nombre de dossiers déposés pour faire suite à une publication du thésaurus des interactions médicamenteuses sera réalisée par les industriels et transmis à l'ANSM. En effet, les industriels ont indiqué que la mise en conformité des AMM avec cette publication nationale est la source de demandes supplémentaires de modification d'AMM et de dysharmonie entre les AMM qui ne suivent pas les mêmes procédures d'enregistrement (nationale et européennes). Les industriels suggèrent que le travail d'évaluation des interactions médicamenteuses soit porté au niveau européen par l'ANSM avant publication.

Note post-réunion :

Dans le cadre de la phase de test portant sur un certain nombre de modifications de type IA en procédure nationale (liste en cours de stabilisation), les accusés de réception ne seront plus générés. Des notifications seront toutefois envoyées.

2) Notification : adapter le format des annexes de l'AMM et le rendre obligatoire

Le plan d'actions ANSM/Industriels :

1. Elaboration du modèle type conforme au format européen au sein de l'agence → échéance : début septembre
2. Partage et concertation avec un panel d'industriel → échéance : 30 septembre
3. Modèle mis à disposition sur le site de l'ANSM → courant 4ème trimestre 2015

3) Traduction : mise en place d'un modèle d'engagement du titulaire / pharmacien responsable de la conformité de traduction par rapport au texte original anglais

Le plan d'actions ANSM/Industriels :

1. Elaborer un modèle d'engagement de conformité à partir des modèles déjà mis en place dans les agences en Belgique et au Portugal → échéance : 31 juillet
2. Partager le modèle d'engagement de conformité → échéance : 18 septembre
3. Finaliser les modalités de contrôle interne au sein de l'agence lié à la mise en place de cet engagement → 30 septembre
4. Elaborer et partager des recommandations relatives à la bonne qualité des traductions → échéance : 16 octobre
5. Implémentation de l'engagement → 1er novembre 2015

Discussions :

Les industriels sont d'accord avec le principe d'un engagement du Pharmacien responsable qui représente une garantie de la qualité des traductions soumises, mais demandent d'envisager la possibilité d'une délégation.

Cependant, dans le cadre de la mise en place d'un engagement de conformité, une réflexion doit être initiée pour les cas où les titulaires ne sont pas exploitants et ne disposent pas de Pharmacien responsable.

En parallèle, l'ANSM soumet l'idée de porter également ce sujet au niveau de l'EFPIA pour élargir ce principe au niveau de l'Europe.

C/ Décisions

- ❖ Création de sous-groupes de travail dédiés :
 - ils travailleront sur les actions de la feuille de route
 - partage des informations qui ont été échangées
- ❖ Amendement de la feuille de route (actions/échéances) – voir pages suivantes
- ❖ Reprogrammation du prochain comité d'interface au 30 septembre (14-16h) afin de pouvoir bénéficier du retour d'expérience des actions conduites durant l'été.

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	Echéance	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	30/6/2015	2/7/2015	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)	15/09/2015			
			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..)	15/09/2015			
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	18/09/2015		A. Richard	V. Laugel G. Kan-Mallet M. Dubois
			2. Etablir des règles / procédures d'utilisation	30/09/2015			
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	18/9/2015		A. Richard	A. Arnault de La Ménardière S. Goulemot F. Meillier
			2. Etablir et partager des recommandations relatives à la bonne qualité des traductions	16/10/2015			

N°	Thématique	Objectifs	Livrables	Echéance	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 déterminer		A. Richard	
			2. Identifier la nécessité de constituer des dossiers type	A déterminer			
			3. Etablir un modèle d'engagement du titulaire/Pharmacien Responsable de la conformité du générique par rapport au princeps	A déterminer			
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	30/09/2015		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	16/10/2015		F. Montanier	
			2. Mise à jour ou rédaction d'un avis aux demandeurs/titulaires spécifique	01/12/2015			