

Numero unique de document : amélioration processus 2014-02

Date document : 29/07/2014

Direction : DAJR

Personne en charge : Carole Le Saulnier

Groupe « Amélioration des processus » du Comité d'interface ANSM / organisations professionnelles représentatives des industries du Médicaments

Séance du 3 juillet 2014 de 10h30 à 12h00 en salle A013

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Carole LE-SAULNIER	Directrice des affaires juridiques et réglementaires ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique CHAMBERY	Directeur des systèmes d'informations	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Wenceslas BUBENICECK	Directeur adjoint de la qualité, des flux et des référentiels	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe VELLA	Directeur des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arnaud DE VERDELHAN	Référent publicité, direction de la surveillance	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie LALAUDE	Chef du pôle réglementaire DAJR ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécile DELVAL	Directrice de l'évaluation ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie GOULEMOT	Directeur des affaires réglementaires pharmacien responsable ROCHE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martine DUBOIS	Directeur affaires pharmaceutiques - MENARINI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine BOURIENNE BAUTISTA	Délégué général GEMME	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fabrice MEILLIER	Responsable affaires réglementaires LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agnès FLAMENT	Biogaran	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arlette GUILLAUBEY	Johnson & Johnson Santé Beauté France	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sandrine MAGLIONE	AFIPA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne WESPISER	SANOFI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nom des intervenants / invités			
Virginie BACQUET	Référent technico-réglementaire - direction de l'évaluation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ghislaine BUISSARD	Référent Management de la Qualité - Direction de l'Evaluation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Florence MONTANIER	Evaluatrice - Pôle réglementaire - DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mathilde GEYNET	Evaluatrice - Pôle réglementaire - DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saliha MOUSSAOUI	Evaluatrice - Pôle réglementaire - DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique MARCHAL	Responsable Qualité - DQFR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine GAUTIER	Assistante de Direction DAJR ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie GUENON	Assistante du Pôle réglementaire - DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie LAUGEL	PFIZER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I – Adoption de l’Ordre du jour

L’ordre du jour proposé, est présenté par Carole Le-Saulnier et est adopté.

La discussion sur le sujet de l’encadrement de l’utilisation hors AMM des médicaments aura lieu dans un groupe conjoint avec le groupe Surveillance en septembre 2014.

II – Déroulé de séance

A/ Gestion des stocks des demandes de modifications d’AMM antérieures au 4 août 2013

A la suite de la réunion ad hoc du 11 avril 2014 relative aux demandes de modifications d’AMM déposées avant le 4 août 2013, il a été convenu que les laboratoires devront préparer un tableau récapitulatif de leurs demandes qui ne sont pas finalisées par l’Agence.

Ce tableau devra être préparé pour chaque direction produit afin que les directions aient une vision globale du nombre de dossiers et puissent s’organiser.

Un projet de tableau a été préparé par l’Agence et soumis aux industriels.

Après discussion, les industriels souhaitent rajouter une colonne afin de préciser si la modification a déjà été mise en œuvre à leur niveau (ou pas). L’Agence n’est pas opposée à l’ajout d’une telle colonne.

Les industriels font également part de la potentielle difficulté qu’ils auront à transmettre à l’Agence les différents tableaux avec l’intégralité des différents dossiers concernés.

Aussi, les industriels pourront soumettre de tels tableaux relatifs aux dossiers qu’ils jugent prioritaires dans un premier temps et il sera possible de prévoir des mises à jour de ces tableaux au fur et à mesure des soumissions des différents bilans.

Etant donné qu’aucune règle de priorisation n’a pu être définie, les industriels soumettront les bilans, par spécialité, au rythme des dépôts de nouvelles demandes de modifications.

Toutefois, si aucun dépôt n’est prévu, les laboratoires pourront déterminer les dossiers en stocks qui leur semblent prioritaires et soumettre le tableau récapitulatif.

La soumission des bilans aux directions produits débutera en septembre 2014 sur la base du volontariat, après communication des modalités pratiques de transmission du tableau et des bilans par les représentants des industriels à l’ensemble de leurs adhérents. Cette communication sera rédigée par le LEEM et validée par l’Agence.

B/ Avis aux demandeurs d’AMM : retour des commentaires des industriels (Cf. présentation en annexe)

L’Agence présente les commentaires reçus de la part des industriels dans le cadre de la consultation du projet de révision de l’avis aux demandeurs d’AMM.

Sur la première partie « Bases Règlementaires »

Il est rappelé que l’avis aux demandeurs ne concerne pas les demandes d’AMM en procédure centralisées ni les procédures d’arbitrages communautaires, les APSI ou les ASMF.

Ce document ne concerne pas les modalités pratiques de traitement des demandes de modifications d’AMM pour lesquelles un avis aux demandeurs spécifique est prévu.

L’examen des commentaires des industriels a conduit aux aménagements suivants :

Des dispositions ont été rajoutées pour les médicaments homéopathiques et à base de plantes qui sont soumis à enregistrement.

Concernant les demandes d’attribution des slots en procédure décentralisée avec la France comme Etat membre de référence (RMS), les industriels demandent à ce qu’un délai moyen de démarrage des dossiers pour lesquels un slot est accordé soit mentionné.

L'Agence explique qu'il est difficile de mentionner un délai moyen dans la mesure où celui-ci est défini au cas par cas, selon le type de dossier et par la charge de travail de la direction produit concernée.

D'une manière générale, au terme de chaque période de dépôt des demandes de slot, (deux fenêtres par an), l'Agence après consultation des différentes équipes concernées, envoie une réponse aux laboratoires qui ont fait une demande.

En cas d'acceptation du futur dossier France RMS, le créneau de dépôt du dossier est normalement précisé aux industriels lorsque l'Agence lui fait part de l'octroi du slot.

Les industriels demandent à ce que cette modalité figure dans l'avis aux demandeurs.

Les industriels font part du fait que certaines demandes restent sans réponse de la part de l'Agence. De plus, dans certains cas de réponses positives pour l'octroi du slot, le délai de démarrage n'est pas précisé ou alors il est précisé mais non respecté par l'Agence.

Carole Le-Saulnier précise que les équipes vont être sensibilisées sur ce sujet. Dans l'intervalle, Cécile Delval ajoute que les industriels sont invités à lui faire remonter des exemples concrets concernant ce sujet.

Par ailleurs, les industriels indiquent que les demandes sont traitées plus rapidement dans d'autres pays de l'Union, les demandes étant gérées au fil de l'eau.

Sur la deuxième partie « Modalités de soumission des demandes »

Il est rappelé que l'avis aux demandeurs ne concerne pas les demandes soumises via le CESP pour lesquelles un avis aux demandeurs spécifique est publié (phase pilote).

- En cas de soumission incomplète ou non conforme électroniquement en procédure nationale, l'Agence précise qu'elle ne fera qu'une demande unique de régularisation et qu'en cas de non réponse ou de réponse incorrecte de la part de l'industriel, la quittance versée sera alors considérée comme consommée (l'industriel ne pourra pas la réutiliser).
- Nombre d'exemplaires de dossiers en cas de soumission papier des demandes d'AMM :
En cas de soumission papier, les exemplaires B supplémentaires jusqu' alors requis sont remplacés par 4 CD-ROM de chaque module (au lieu de 2 proposés par les industriels).
L'exemplaire C destiné à la direction des contrôles est supprimé.
- Feuille de style
L'Agence informe les industriels qu'une version actualisée de la feuille de style actuellement utilisée pour la notification des AMM va être prochainement publiée sur le site internet. Cette actualisation permet de mettre en adéquation le contenu des différentes rubriques des annexes de l'AMM avec le modèle européen « QRD template 9 » actuellement en vigueur. En revanche, en raison des contraintes informatiques liées à la compatibilité avec le répertoire des spécialités et la base publique des médicaments, les titres des rubriques ne peuvent être mis à jour.
L'Agence informe les industriels qu'en plus de la feuille de style en format word seront également mis en ligne :
 - un document donnant des conseils d'utilisation pratique de la feuille de style
 - un tableau comparatif entre la version de la feuille de style utilisée à l'Agence pour la notification d'AMM et le modèle européen QRD Template 9.L'Agence informera les représentants des industriels dès la publication de ces documents afin qu'une diffusion soit faite à l'ensemble de leurs adhérents.
- Changement de nom et/ou adresse de l'exploitant
Pour ces modifications, il est précisé que la taxe qui doit être acquittée est de 1400 euros par nombre d'AMM (ou nombre de NL) concernées. Aucune exonération de taxe n'est prévue pour ce type de modification par le code des impôts.

Une exonération de taxe est prévue uniquement en cas de changement de nom/adresse du titulaire (1400 euros par demande quel que soit le nombre d'AMM concernées).

L'Agence ne peut décider seule d'appliquer une telle exonération au changement de nom/adresse de l'exploitant ; une réflexion doit être menée avec les ministères de la santé et des finances. Les industriels indiquent qu'ils feront la même demande auprès des ministères concernés.

Carole Le-Saulnier précise que cet avis aux demandeurs sera publié début septembre 2014.

L'Agence informera les représentants des industriels dès sa publication afin que l'information soit diffusée à l'ensemble de leurs adhérents.

C/ Modalités de gestion des demandes de changement de titulaire (transfert) et/ou d'exploitant d'AMM (Cf. présentation en annexe)

A la suite d'une réflexion menée en interne en vue de l'optimisation de traitement des demandes de transferts et de changement d'exploitant, une présentation est faite aux industriels, afin que soient clarifiés les directions destinataires des demandes selon les différents cas.

Le transfert et le changement d'exploitant sont des dispositions nationales régies par les articles R. 5121-46 pour le transfert et R. 5121-41 pour le changement d'exploitant (toutes modifications relatives à l'exploitant).

A ces demandes peuvent être associées une demande de changement de nom du médicament et/ou d'introduction du résumé du système de pharmacovigilance.

Les demandes peuvent être groupées selon des modalités qui peuvent être différentes selon la procédure d'enregistrement (purement nationale ou européenne RM/DCP).

A noter qu'en procédure européenne, les soumissions associées (changement de nom du médicament/ résumé du système de pharmacovigilance) ne peuvent être groupées avec les demandes de transfert ou de changement d'exploitant qui sont des modifications purement nationales.

Elles doivent être déposées en procédure de RM/DCP ; toutefois elles peuvent être groupées entre elles.

Les transferts et les changements d'exploitant ne sont pas des demandes éligibles au dépôt via le CESP.

Le format de dossier qui doit être utilisé est le même que celui de la demande initiale (papier, NeeS ou e-ctd).

Directions destinataires des demandes

➤ En post-AMM, les demandes de transfert / changement d'exploitant sont à adresser à la DAJR.

➤ En Pré-AMM, la direction à laquelle les demandes doivent être adressées peut être différente selon les cas ; le demandeur est invité à contacter la direction produit concernée dans un premier temps :

Dès lors que l'évaluation est en cours, la direction produit concernée est destinataire de la demande. La direction concernée précisera alors si la demande peut ou non être acceptée, selon le degré d'avancement du traitement du dossier. Le cas échéant, elle sera alors prise en compte et notifiée en même temps que l'AMM. A noter que dans ce cas, l'acquiescement d'une taxe n'est pas nécessaire (seul cas).

Dès lors que l'évaluation est terminée, la demande doit être adressée à la DAJR et sera notifiée après l'octroi de l'AMM ; dans ce cas, la taxe adéquate doit être acquittée.

Après discussion, il est convenu qu'un document complémentaire à cette présentation, rédigé par l'Agence, sera transmis au LEEM, GEMME et AFIPA, pour diffusion à l'ensemble de leurs adhérents.

III – Questions diverses

CESP

A titre d'information, depuis l'ouverture de l'étape 3 de la phase pilote, sur la période du 2 au 30 juin :

- 65% des demandes de modifications concernant les médicaments génériques ont été déposées via le CESP,
- 40% des demandes de modification concernant les médicaments non génériques ont été déposées via le CESP.

Philippe Vella indique qu'une nette progression des dépôts via le CESP est notée.

Le LEEM a interrogé l'Agence sur la disponibilité de données statistiques relatives aux délais de traitement des demandes déposées via le CESP. Philippe Vella précise que de telles statistiques sont disponibles à ce jour uniquement pour les médicaments génériques, et uniquement pour les dossiers de modifications pharmaceutiques soumis en procédures nationales.

Ainsi, pour ces modifications pharmaceutiques de médicaments génériques soumises en procédure nationale, le pourcentage de dossiers traités (clos) dans les délais réglementaires est :

- de 70 % pour les modifications de type IB ;
- de 85 % pour les modifications de type II
- de 70 % pour les dossiers de réponses aux questions.

Par ailleurs, l'Agence prévoit le lancement d'une étape 3 bis le 1er octobre 2014 qui permettra les dépôts de demandes de modifications (de type IA, IB et II), pour tout type de médicaments et pour tout type de procédures en incluant cette fois les dossiers en procédure centralisée (alors que, pour mémoire, l'étape 3 en cours couvre le même champ, à l'exception des dossiers en procédure centralisée).

Une étape 4 qui concernera les dépôts de nouvelles demandes d'AMM devrait être lancée dans un délai de 2 mois suivant le lancement de l'étape 3bis (sous réserve).

Dans les deux cas, les industriels (via le LEEM, GEMME et AFIPA) seront avertis un mois avant le lancement de ces étapes et une mise à jour de l'avis aux demandeurs sera effectuée.

Information sur la fin de procédure de réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des médicaments agissant sur le système Rénine-Angiotensine.

La décision de la Commission européenne est attendue fin juillet – début août à la suite de la finalisation de cet arbitrage communautaire selon l'article 31 de la directive 2001/83/CE.

En France, 1282 AMM sont concernées par les futures modifications d'AMM. Philippe Vella précise que les laboratoires devront déposer des demandes de modifications de type IB.

Etant donné le nombre important de spécialités impactées, un document « avis aux demandeurs » va être publié sur le site internet de l'Agence en vue d'informer l'ensemble des titulaires concernés.

Les laboratoires sont invités notamment à suivre les recommandations suivantes :

- déposer les demandes de modification d'AMM via le CESP ;
- grouper les demandes dès lors que plusieurs dosages / formes sont concernés ;
- soumettre les propositions des annexes d'AMM au format word en mode suivi des modifications et en mode clean.

Une équipe dédiée (« task force ») sera mise en place pour la gestion des demandes de modifications et leurs notifications. De même une ou deux boîtes mails dédiées pour les contacts avec les industriels sur ce sujet seront mises en service.

L'Agence informera les représentants des industriels dès la publication de cet avis aux demandeurs spécifique à ce sujet afin que l'information soit diffusée à l'ensemble de leurs adhérents.

Question du GEMME sur les DHPC

Le GEMME indique d'un bilan a été effectué pour l'année 2013 sur les DHPC. Dans la plupart des cas, il en ressort un décalage important, entre la communication auprès des professionnels et la notification des rectificatifs d'AMM en liens avec les sujets faisant l'objet de la DHPC.

Par ailleurs, concernant la communication qui doit avoir lieu sur le fentanyl, le GEMME interroge l'Agence sur les modalités de communication auprès des cabinets d'infirmières libérales. Dans le cas où une adresse e-mail ou un fax ne serait pas disponible, le GEMME demande s'il est possible d'envoyer un courrier par cabinet d'infirmières.

Un retour sera fait au GEMME par Carole Le-Saulnier après consultation de la direction de la communication.

IV – prochaines dates de réunion

La prochaine réunion du Groupe Amélioration des Processus aura lieu en octobre 2014.

Une réunion ad hoc commune avec le groupe Surveillance sur la déclaration de l'usage non conforme des médicaments, avec présentation d'un formulaire hors AMM aura lieu en septembre 2014.