

Numero unique de document : groupe 5 2016-01  
Date document : 17/03/2016  
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 jeudi 17 mars 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 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"/>
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<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 28 janvier 2016 a été approuvé avec une modification dans le calendrier des actions.

## II – DEROULE DE SEANCE

### 1. Catégorie 2 (et la gestion du stock): bilan intermédiaire

#### OBJECTIFS & ENJEUX

<b>Leviers proposés</b>	Mise en place d'un processus homogène de traitement sur un périmètre pilote des modifications d'AMM de catégories 1 et 2
<b>Périmètre</b>	Phase expérimentale 2 : Catégorie 2 avec et sans annexes + Catégorie 1 avec annexes en Procédure nationale 123 codes → environ 30% de la volumétrie 2014
<b>Objectif</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sécuriser et harmoniser le traitement</li><li>• Respect des délais réglementaires</li></ul>
<b>Enjeux</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mettre à jour l'AMM (Reprise de stock)</li><li>• Ne pas dégrader les délais de traitement des catégories 1 sans annexes et des autres flux</li><li>• Piloter le processus à l'aide des indicateurs de gestion</li></ul>
<b>Période</b>	1 <sup>er</sup> décembre 2015 au 29 février 2016 comprenant 3 phases : <ul style="list-style-type: none"><li>• Préparation de l'expérimentation (octobre-novembre 2015)</li><li>• Mise en œuvre</li><li>• Mesure du résultat et bilan (mars 2016)</li></ul>

ANSM



#### Bilan chiffré au 29 février 2016

- ◆ Depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2015, 257 demandes (680 NL) de **catégorie 2 / catégorie 1 avec annexe** ont été enregistrées :
  - 176 ont été notifiées (456 NL)
  - Délai moyen : 23 jours
- ◆ Depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2015, 118 demandes de reprise de stock (207 NL) ont été associées à une demande de catégorie 1 ou 2 :
  - 50 demandes ont été traitées
  - Délai de traitement : ≤ 60 jours pour 91% des demandes

#### Bilan qualitatif au 29 février 2016

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

- ◆ **Cas C.I.2.a) : Changement(s) dans le RCP, l'étiquetage ou la notice d'un médicament générique à la suite d'une évaluation du ou des mêmes changements pour le produit de référence**

1. **Problématique 1(★) : Produit de référence non mis à jour → Mauvais positionnement**

Lorsque le princeps n'est pas encore mis à jour en France (le titulaire n'a pas encore fait sa demande de modification ou doit l'introduire en même temps que les génériques étant donné le délai réglementaire laissé à l'ensemble des labos concernés pour déposer les demandes de modifs), généralement à la suite d'un Arbitrage, PSUR-WS, paediatric WS, PSUSA, évaluation de signaux par le PRAC, autre saisine...):

→ le générique ne peut pas se positionner dans le cas C.I.2 (cf. CMDh)

**Recommandation 1:**

→ le générique doit se positionner comme l'aurait fait le princeps sur le cas considéré (C.I.1, C.I.3, C.I.z)

2. **Problématique 2 (★):** Non-respect de la feuille de style.

**Recommandation 2:** 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.

◆ Concernant la **constitution des demandes de reprises de stock** :

- Absence de tableau au format excel (cas du papier) (★) → **Recommandation 3** : fournir également l'annexe de l'engagement de conformité des demandes de modifications au format électronique excel
- Absence de preuve de quittances (★) → **Recommandation 4** : justifier et attester l'absence de preuve de quittance (souvent lié à l'ancien format de dépôt : chèque, bordereau...)
- Absence d'annexes au format word (★) → **Recommandation 5** : fournir un jeu d'annexes consolidées complètes au format électronique word, en modifications apparentes ou en précisant les rubriques qui ont été modifiées vs le dernier texte approuvé. Ces fichiers word sont à fournir dans les « working documents ».
- Obsolescence des demandes : certaines demandes sont obsolètes en raison de nouvelles informations intervenues postérieurement (ex : une DMI rendue obsolète par un arbitrage plus récent) → **Recommandation 6** . mentionner dans le tableau excel la demande et préciser dans la colonne « commentaires » qu'elle est rendue obsolète par une demande plus récente. Il est également recommandé de préciser dans la lettre de demande (*cover letter*) que la demande nouvelle écrase les demandes antérieures.

NB : (★) ont déjà fait l'objet de remarques lors du dernier comité d'interface

L'ANSM insiste sur la qualité des dossiers soumis et rappelle que le titulaire doit prendre la mesure de ses engagements : elle rappelle que l'optimisation du processus qu'elle met en place ne pourra plus admettre des dépôts de mauvaise qualité et que la recevabilité sera renforcée.

Ainsi le processus prévoit à ce jour 2 engagements :

- Le formulaire de demande (*application form*)
- L'engagement de conformité des traductions dans le cadre de procédures européennes (MRP/DCP).

Toute non-conformité par rapport à ces engagements sera un motif de non-recevabilité et pourrait remettre en cause le processus mis en place.

Les industriels insistent sur les difficultés que ce nouveau processus a engendré dans leurs entreprises :

- Allongement du délai de préparation des dossiers de demande de modification,
- Complexité de la gestion des dossiers à déposer en raison des changements successifs intervenus sur la feuille de style depuis novembre 2015.

### ◆ **Volumétrie :**

Le bilan après 12 semaines de mise en place montre toujours une très faible volumétrie de demandes de reprises du stock.

Les représentants ont déclaré pour leurs entreprises respectives qu'ils n'avaient pas à court terme beaucoup de catégories 1 ou 2 à déposer qui permettraient d'embarquer le stock attaché.

Ils affirment également qu'ils ont une très faible visibilité sur la programmation de leurs dépôts lorsqu'ils sont tributaires de leur maison-mère. Un laboratoire de génériques rappelle que les demandes d'alignement d'un générique sur un princeps représentent 80% des demandes et que par nature, ces demandes ne peuvent pas être anticipées.

L'ANSM publiera un rappel de l'initiative et des délais observés lors des phases test afin d'obtenir des industriels une meilleure visibilité sur les futurs dépôts.

Comme dit précédemment, l'agence rappelle que l'initiative a pour objectif de résorber le stock d'ici juillet 2016. Les industriels rappellent qu'il est important d'étendre rapidement la phase test aux catégories 3 et 4.

Les premiers résultats sont positifs en termes de délais et salués par les industriels.

### ◆ **Perspectives :**

L'organisation du traitement des nouvelles demandes de catégorie 3 ou 4 est en cours d'aboutissement pour un démarrage début mai 2016 ; à cette occasion le stock pourra être réactivé. Les modalités seront communiquées prochainement.

Après cette deuxième vague, le stock dit « dormant » (qui ne peut être réactivé par aucune catégorie) pourrait faire l'objet d'un traitement à partir de septembre 2016.

## 2. La mise en place de l'engagement de conformité de traduction : premiers constats

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 a reçu une information à ce sujet par mailing.

### Les modalités de mise en œuvre ont été rappelées:

- Périmètre :
  - ✓ Spécialités génériques
  - ✓ Demandes de modifications AMM enregistrées par MRP/DCP
  - ✓ Toutes catégories 1-4
- Documents à fournir :
  - ✓ proposition de traduction (version consolidée complète, 4 annexes)
  - ✓ au format de la feuille de style en vigueur sur le site de l'agence
  - ✓ engagement de conformité de la traduction datée et signée, avec son annexe complétée.
- Transmission :
  - ✓ dans les 7 jours au terme de la procédure EU (même pour une IB et même si la proposition initiale lors de la soumission n'a pas été modifiée au terme de l'évaluation)
  - ✓ par voie électronique dans le format défini ci-après
  - ✓ à l'adresse mail : Ueurop@ansm.sante.fr

**Objet :** Traduction – Modification ou AMM initiale ou Arbitrage (supprimer les options inutiles) - Numéro de procédure complet - Dénomination de la gamme – Spécialité Générique ou Princeps (supprimer l'option inutile)

**Corps du message :**

- Code dossier (Code CIS et NL)
- Dénomination complète de la spécialité
- Numéro de procédure complet
- Date approbation de la procédure- Liste des pièces jointes dans le message avec format des pièces jointes :
  1. Engagement de conformité de la traduction, daté et signé, avec son annexe complétée (scanné)
  2. Engagement de conformité de la traduction, avec son annexe complétée (format word)
  3. Proposition de traduction (sur la version consolidée complète, 4 annexes de l'AMM) dans le format de la feuille de style en vigueur
  4. Copie du texte anglais approuvé
- Coordonnées du contact pour toute correspondance

- Délai de notification par direction GENER : <30 jours (si le dossier de soumission est conforme)

### **Bilan chiffré au 16 mars 2016**

- Nombre total de dossiers reçus (Premières demandes et compléments) : 21
  - ✓ dont nombre de dossiers incomplets : 4
  - ✓ dont nombre de dossiers rejetés : 3
- Nombre de dossiers à notifier : 14
- Nombre de dossiers clos : 8

Les 8 dossiers clos ont été notifiés dans un délai de 6 jours.

### **Bilan qualitatif au 16 mars 2016**

A ce jour, trop peu de dossiers ont été soumis pour mettre en œuvre le processus de façon optimum.

Cependant, les premiers constats :

- Aucune traduction sans erreur sur la forme, avec parfois des coquilles dans le texte.
- La feuille de style au format T9 n'est pas toujours respectée.
- L'engagement de conformité est parfois mal renseigné (pas d'entête, annexe vide).
- Code CIS erroné

### **Recommandations :**

- Relire la traduction comme un BAT.
- En cas de détection d'erreur lors de la réalisation des BAT, le signaler à l'ANSM.
- Ne pas grouper plusieurs NL sur le même engagement.
- Mettre les tableaux dans une forme exploitable.
- Respecter les règles de syntaxe française.
- Préciser la date du dernier renouvellement européen.
- Envisager un lexique des termes UK/FR et RCP/Notice : une initiative est en cours au sein de l'agence.

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

Les entreprises confirment 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.

## Perspectives

Certains laboratoires identifiés comme « princeps » mais pouvant être également titulaires de spécialités génériques n'ont pas été inclus dans la liste de diffusion.

Il leur a été accordé de bénéficier de la phase expérimentale uniquement pour leurs spécialités génériques.

Le modèle d'engagement et les recommandations en matière de traductions leur seront transmis via le comité d'interface.

A l'issue de la phase expérimentale (fin avril 2016) et selon les conclusions du bilan, l'engagement de conformité de traduction sera déployé à l'ensemble des spécialités. L'extension aux demandes d'AMM initiales sera également étudiée. Les entreprises soulignent l'importance de cette extension aux AMM initiales.

### 3. Evolution de la Feuille de style (FDS) au format EU T9.1

Le 1er février 2016, la feuille de style au format EU T9.1 a été mise à disposition sur le site de l'agence accompagnée des nouvelles recommandations en matière de rédaction des annexes de l'AMM.

Cette feuille de style T9.1 vient d'évoluer (= Version 2), prenant en considération les retours des utilisateurs (internes comme externes) sur la multiplicité des mentions variables, notamment au niveau des rubriques relatives à la notice, au RCP et à l'étiquetage. Cette nouvelle version est également pleinement compatible avec les outils de publication sur les bases publiques de données.

## Les principales modifications par rapport à la Version 1

#### ◆ **Notamment** au niveau de la **Notice**:

- Changement de style pour les sous-rubriques de la notice → ne sont conservés **en titre bleu que les titres numérotés** du modèle européen et quelques sous-rubriques de la section 6;

Conséquences :

- ✓ possibilité de supprimer les rubriques optionnelles : <xxx>
- ✓ possibilité de compléter les parties variables : <xxx> et/ou {xxx}

- Date de révision : rajout de la mention [à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### ◆ RCP:

Rubriques 9 et 10 (dates d'AMM et de renouvellement) : rajout de la mention [à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### ◆ Etiquetage :

Suppression du terme « thermoformées » dans le titre « MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES »

#### ◆ Annexe II:

Remplacement du terme « minimisation » par le terme « réduction » (des risques)

## Comment se présente la feuille de style ?

- ◆ **Toujours 2 modèles T9.1** mis à disposition auprès des demandeurs **via Internet**:
  - ✓ Un modèle FDS dit « **complet** », dont l'ensemble des rubriques du fichier est renseigné par les demandeurs ; à utiliser par exemple pour les nouvelles demandes, renouvellements, articles 30, changement du nom du médicament, **reprise du stock**.
  - ✓ Un modèle FDS dit « **partiel** » à privilégier par les demandeurs pour toute demande de modification d'AMM portant uniquement sur certaines données : ex. ajout d'une mention en mises en garde (4.4) découlant de l'ajout d'un effet indésirable (4.8).
- ◆ Insertion **d'espaces « réservé à l'administration »**, à respecter
- ◆ Nombre de styles limité

<b>Des points d'attention pour son utilisation</b>
--

- ◆ Que doit déposer le titulaire lors de sa demande ?
  - ✓ 2 fichiers : un « propre » et un en « mode suivi des modifications »
  - ✓ au format T9 V2 à partir du 21 mars
  - ✓ modèle complet pour toute 1ère utilisation du T9
  - ✓ respect des recommandations
- ◆ Formats non recevables :
  - ✓ format partiel
  - ✓ format pdf
  - ✓ important irrespect des styles (style normal...)
  - ✓ mélange de deux formats (T7 + T9)

→ Respecter les recommandations

cf. site ANSM : [http://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Comment-rediger-les-projets-d-annexes-de-l-AMM/\(offset\)/3#paragraph\\_5741](http://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Comment-rediger-les-projets-d-annexes-de-l-AMM/(offset)/3#paragraph_5741)

Les industriels suggèrent d'enrichir les Questions-Réponses des erreurs signalées aux industriels lors de la phase pilote lors de la préparation des templates.

**Important :** pour toute demande utilisant pour la première fois ce nouveau format de la feuille de style (version 9.1), l'AMM doit être reconstituée avec le modèle complet consolidé 4 annexes.

**Date de mise en œuvre effective et obligatoire : 21 mars 2016**

#### 4. Pistes d'amélioration à l'initiative de l'agence

L'ANSM propose de partager aux industriels ses pré-requis en terme de constitution des dossiers de demandes de modifications cliniques de type II ; en effet, la qualité des données fournies à l'appui de ce type de demandes est très hétérogène et les données sont souvent insuffisantes pour permettre une évaluation.

Un groupe de travail se constitue pour finaliser un document courant avril qui tiendra lieu de recommandations à destination des titulaires.

En parallèle, l'ANSM partage également une réflexion sur la traçabilité des demandes.

Dans l'objectif d'accélérer, fiabiliser l'identification et le traitement des entrants (dossiers initiaux, compléments, échanges divers) associés aux modifications nationales, elle réfléchit sur une identification qui serait partagée avec les industriels dont le principe serait le même que celui des demandes de modifications de spécialités issues de procédures MRP/DCP :

- Assigner un identifiant unique par demande de modification
- Associer cet identifiant aux échanges liés au traitement de la demande
- Être au plus proche de la logique de numérotation européenne
- Utiliser (si possible) un identifiant existant pour faciliter la codification des modifications d'anciennes demandes initiales : les premières pistes envisagées reposeraient sur le code CIS ; ex : CIS / Type Modification / N° Modification

Les industriels n'ont pas de contrainte particulière à la mise en place d'un numéro identifiant.

## 5. Informations des industriels

Le cas C.I.z dont l'objet est l'ajout de la mention relative à la PV - Déclaration des effets secondaires : « *Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)* » peut être mise dans **la catégorie 2**. Une demande de reprise du stock pourra être accordée.

\*\*\*\*\*

**Prochaines dates du comité d'interface :  
26 mai 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		