

Numero unique de document : groupe 5 2016-01
Date document : 07/07/2016
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 7 juillet 2016 de 14h00 à 16h00 – salle A015

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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RICHARD Alain	Directeur adjoint des médicaments génériques, homéopathiques, à base de plantes et des préparations ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
MEILLIER Fabrice	Direction des affaires scientifiques - Responsable Affaires Règlementaires LEEM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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.
L'approbation du compte-rendu de la séance du 26 mai 2016 est reportée.

II – DEROULE DE SEANCE

1. Retour de la journée IFIS du 23 juin

Pour rappel, la journée « Rencontre 2016 avec l'ANSM » a abordé parmi les différentes thématiques : « *Les chantiers prioritaires de l'ANSM. Un exemple : Le chantier sur l'optimisation du traitement des modifications d'AMM* ».

Lors de cette journée, il a été présenté les objectifs et les enjeux du chantier, les différentes actions d'optimisation, leur calendrier de mise en place et enfin les bonnes pratiques de soumission.

Discussions :

Les industriels ont rapporté que cette journée a été très appréciée des participants tant par le contenu des présentations que par l'interactivité du format. L'agence a fait preuve de transparence et d'ouverture.

Certains regrettent que la journée ait été organisée par l'IFIS (revêtant un caractère discriminant car payante) et que les communications de cette journée soient ainsi restreintes aux seuls participants ; le Leem pourra relayer les présentations à ses adhérents, cependant pour atteindre l'ensemble des firmes concernées par le sujet, les industriels souhaitent que les présentations de cette journée soient diffusées sur le site de l'agence.

2. Gestion du stock

Volume :

Le premier sondage réalisé auprès des industriels en 2015 (sur la période antérieure à 2015) concernant le volume de demandes non encore notifiées a permis de donner un ordre de grandeur.

La nouvelle organisation de l'agence pour le traitement des demandes de modifications d'AMM étant désormais mise en place, il a été convenu, afin d'avoir une meilleure visibilité et répartition de la charge, qu'un deuxième point serait réalisé pour fin septembre-début octobre 2016 par les industriels avec les caractéristiques suivantes :

- Période couverte : dépôts antérieurs à octobre 2016
- Unités de mesure : nombre de demandes et nombre de NL impactés
- Périmètre : demandes de modifications non encore notifiées
 - o Inclure les demandes de renouvellement non notifiées
 - o Exclure les demandes en procédure européennes pour lesquelles la France est CMS et qui n'impactent pas les annexes de l'AMM (aucune notification n'est nécessaire)
 - o Exclure les demandes rendues obsolètes par des demandes plus récentes
- Donner la répartition :
 - o Par type de procédure d'enregistrement : nationale ou MRP
 - o Par année

Note post-réunion :

Le tableau récapitulatif ci-après est proposé :

Année	Nb de demandes	Nb de NL concernés	
		AMM nationale	AMM MRP/DCP
2016			
2015			
2014			
2013			
2012			
...			
...			

Discussions :

Malgré les premiers bilans, les industriels restent préoccupés par la capacité de l'agence à traiter les demandes de reprise de stock.

Ils remontent certaines difficultés :

- Des demandes de reprises de stock sont partiellement traitées : certaines DMI ne sont toujours pas traitées alors que d'autres modifications (qualité pharmaceutique par exemple) sont notifiées.
- Des notifications comportent des erreurs et nécessitent des « annule et remplace ».
- Les procédures internes de certaines firmes imposent de soumettre des modifications (DMI) dans des délais contraints et sans attendre la notification d'une demande de reprise de stock en cours de traitement.

Par ailleurs, les industriels se préoccupent du stock « dormant » pour lequel l'agence n'a pas encore livré son organisation.

Enfin, les industriels souhaitent également sensibiliser l'agence à la nécessité d'un traitement homogène entre spécialités princeps et génériques et dans les délais réglementaires des demandes de modification, en particulier lorsque les AMM concernées font l'objet de mesures additionnelles de réduction du risque (MARR).

En premier lieu, l'agence souligne l'importance du dialogue instauré avec les industriels par le biais du sous-groupe Processus Modifications d'AMM du comité d'interface pour que chaque partie comprenne les contraintes et difficultés respectives.

Si les membres du groupe projet de l'agence n'ont pas vocation à faire le suivi particulier de dossiers directement gérés par les directions produits, ils sont les interlocuteurs privilégiés pour recueillir les dysfonctionnements constatés par les industriels et apporter les réponses pour y remédier.

Si la nouvelle organisation interne à l'agence est encore en rodage (ce qui explique encore des délais et erreurs à la notification), l'observance des consignes de l'agence par les industriels est un préalable à toute bonne gestion de dossier, notamment :

- Sur le respect des engagements
- Sur une relecture scrupuleuse des propositions d'annexes (en termes de fond et de forme – feuille de style)
- Sur une vérification de la constitution des dossiers
- Dans le cadre de la résorption du stock en particulier, il est impératif que les nouveaux dépôts soient réalisés après que la mise à jour de l'information produit a été notifiée. Sauf cas urgents à discuter au préalable au cas par cas avec la direction produit concernée, les nouveaux dépôts ne seront pas acceptés avant la mise à jour de l'information produit. Les nouveaux dépôts devront toujours se baser sur la dernière notification.

L'agence va renforcer sa communication sur les demandes de reprise du stock et diffusera à la rentrée :

- Une lettre circulaire qu'elle associera à toute notification et qui sera également relayée par le Leem et autres représentants du sous-groupe
- Des documents (modèle d'engagement et annexe) sur le site de l'agence

L'agence encourage également les industriels à anticiper leurs dépôts et propose à la rentrée de travailler avec le sous-groupe sur la programmation y compris sur le stock dormant.

Enfin, l'agence est en train de travailler sur les principes d'alignement des spécialités génériques sur le princeps et les discutera à l'automne avec le sous-groupe.

En principe, l'organisation mise en place permettra de traiter dans les délais et de façon indifférenciée génériques et princeps les demandes de modifications.

3. Gestion des annexes de l'AMM

Malgré l'évolution de la feuille de style, cette dernière reste complexe d'utilisation et est source de nombreux allers-retours avec les firmes ou de retraitement à l'agence.

Dans l'attente d'une solution informatique permettant de s'affranchir du format de la feuille de style, des solutions sont proposées pour améliorer la qualité des fichiers fournis :

- il est demandé à ce que l'agence mette en ligne une formation à l'usage de la feuille de style sous la forme de diapositives didactiques (avec des impressions d'écrans)
- il est demandé à ce que l'agence partage le fichier électronique des annexes qui ont été notifiées (format word au template de la feuille de style), réutilisable pour des dépôts ultérieurs

L'agence reviendra à la rentrée vers le groupe en réponse à ces propositions.

Concernant le remplissage de la feuille de style, l'agence précise que tout ce qui présenté entre chevrons est optionnel : par conséquent, une rubrique qui se présente entre chevrons peut être supprimée lorsqu'elle est sans objet.

Les industriels se plaignent de ne recevoir aucune réponse aux questions relatives à la feuille de style envoyées à l'adresse mail de contact mentionnée dans les recommandations. L'agence va vérifier si l'adresse est correcte et y remédier le cas échéant.

4. Soumission électronique

Dépôt sur CESP

Pour rappel, l'agence a émis lors du dernier comité d'interface du mois de mai, des recommandations en termes de soumission électronique via CESP ; elles étaient les 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

Les industriels informent des demandes contradictoires à ces recommandations de la part de certaines directions produit. L'agence confirme ces recommandations et s'assure de leur diffusion en interne.

Constitution des dossiers

Afin de faciliter l'instruction, l'agence demande que les fichiers suivants soient systématiquement fournis dans les « working documents » des soumissions électroniques :

- Le formulaire de demande de modification électronique (Electronic Application Form - eAF)
- La lettre de demande (*cover letter*)
- Les propositions d'annexes d'AMM au format word de la feuille de style

Passage au eCTD

Au cours du dernier comité d'interface de mois de mai, l'ANSM a rappelé que la feuille de route de l'EMA prévoit le passage au format eCTD de toutes les AMM à compter du 1/1/2018.

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

Les industriels demandent qu'il y ait une communication officielle à ce sujet sur le site de l'agence. L'agence diffusera une communication à ce sujet avant l'automne.

5. Autres points divers

En ce qui concerne l'initiative relative aux traductions des annexes de l'AMM à l'issue des demandes de modifications d'AMM issues de MRP/DCP (engagement de conformité), l'agence précise qu'elle s'applique également à toutes les demandes de modifications d'AMM, y compris lorsque l'AMM initiale n'a pas encore été notifiée.

Les industriels questionnent sur l'opposabilité du Thésaurus des interactions médicamenteuses mis à jour 2 fois par an sur le site de l'agence et l'obligation de mettre à jour les AMM au regard de ce référentiel. Aujourd'hui son application est hétérogène d'une entreprise à l'autre pouvant ainsi conduire à des informations produit contradictoires pour des AMM identiques (substance active et indication identiques).

Une analyse juridique du Leem est en cours et sera soumise à la Direction générale de l'agence. L'agence propose de mettre en place un groupe de travail à l'automne.

6. Perspectives

Les sujets qui seront traités au dernier trimestre 2016 :

- gestion du stock dormant : une organisation sera proposée vers fin septembre-début octobre.
- traduction des annexes de l'AMM : un lexique sera partagé et mis en place sur le site de l'agence
- foire aux questions : une foire aux questions sur les thématiques diverses concernant les demandes de modifications sera partagée et mis en ligne sur le site de l'agence
- évolution de la feuille de style : mise en conformité au template 10 européen
- mise à jour du site de l'agence concernant les demandes de modifications

Avenir du sous-groupe Modifications du comité d'interface :

Le projet d'optimisation au sein de l'agence tirant à sa fin, il est légitime de s'interroger sur la pérennité du sous-groupe, son utilité et format.

Il a été convenu que le maintien du sous-groupe dans sa constitution et organisation était nécessaire pour le suivi de la mise en œuvre des actions d'optimisation au moins jusqu'à fin 2016.

L'agence souligne l'utilité de maintenir un dialogue avec les représentants de l'industrie dans une posture « d'écoute client » afin d'améliorer en continu son opérationnalité et d'assurer un suivi des actions mises en place.

Ce dialogue doit être également mis en place pour les futurs projets, notamment celui relatif aux AMM initiales.

Prochaines dates du comité d'interface :

6 octobre – 14h

10 novembre – 14h

15 décembre – 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		