

Numero unique de document : groupe 5 2017-01
Date document : 27/09/2018
Direction : Politiques d'autorisation et d'innovation
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 27 septembre 2018 de 14h00 à 16h00 – salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
CHAPEL Elodie	Directrice adjointe – Direction de l'évaluation	<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 ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOUNON Mouna	Chef de pôle INOTIF - Direction de la maîtrise des flux et des référentiels ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONTANIER Florence	Evaluatrice au Pôle Réglementaire – DAJR ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOULEMOT Sylvie	Roche	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 Réglementaires LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VEILLE Sylvie	Zambon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHAMORRO Susana	GEMME	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INVITES			
PERSON Hugo	AFIPA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GEYNET Mathilde	Evaluatrice au Pôle Réglementaire – DAJR ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I – ADOPTION DE L'ORDRE DU JOUR

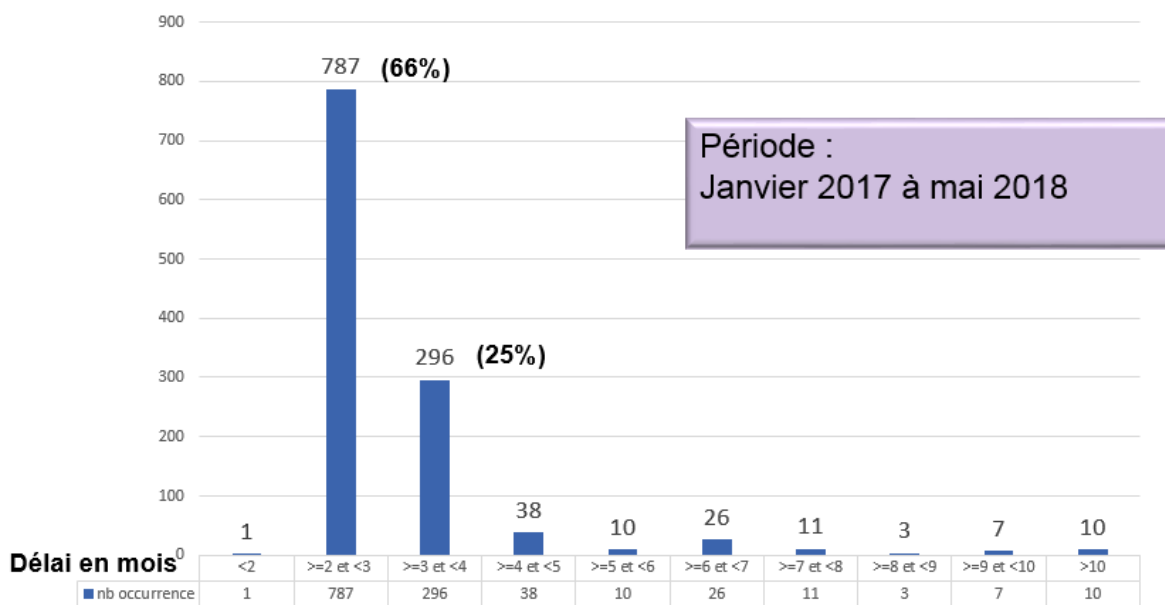
L'ordre du jour proposé, est présenté par Tô Quynh Gandolphe et a été adopté.

II – DEROULE DE SEANCE

1. Nouvelles demandes

1.1. Calendrier et procédure d'inscription au répertoire des génériques

► Délai d'inscription des AMM génériques au répertoire



Une analyse des délais d'inscription des génériques couvrant la période de Janvier 2017 à Mai 2018 a été présentée par l'ANSM. Sur un total de 1188 dossiers, 66% (787) des produits ont été inscrits dans un délai compris entre 2-3 mois et 25% (296) entre 3-4 mois.

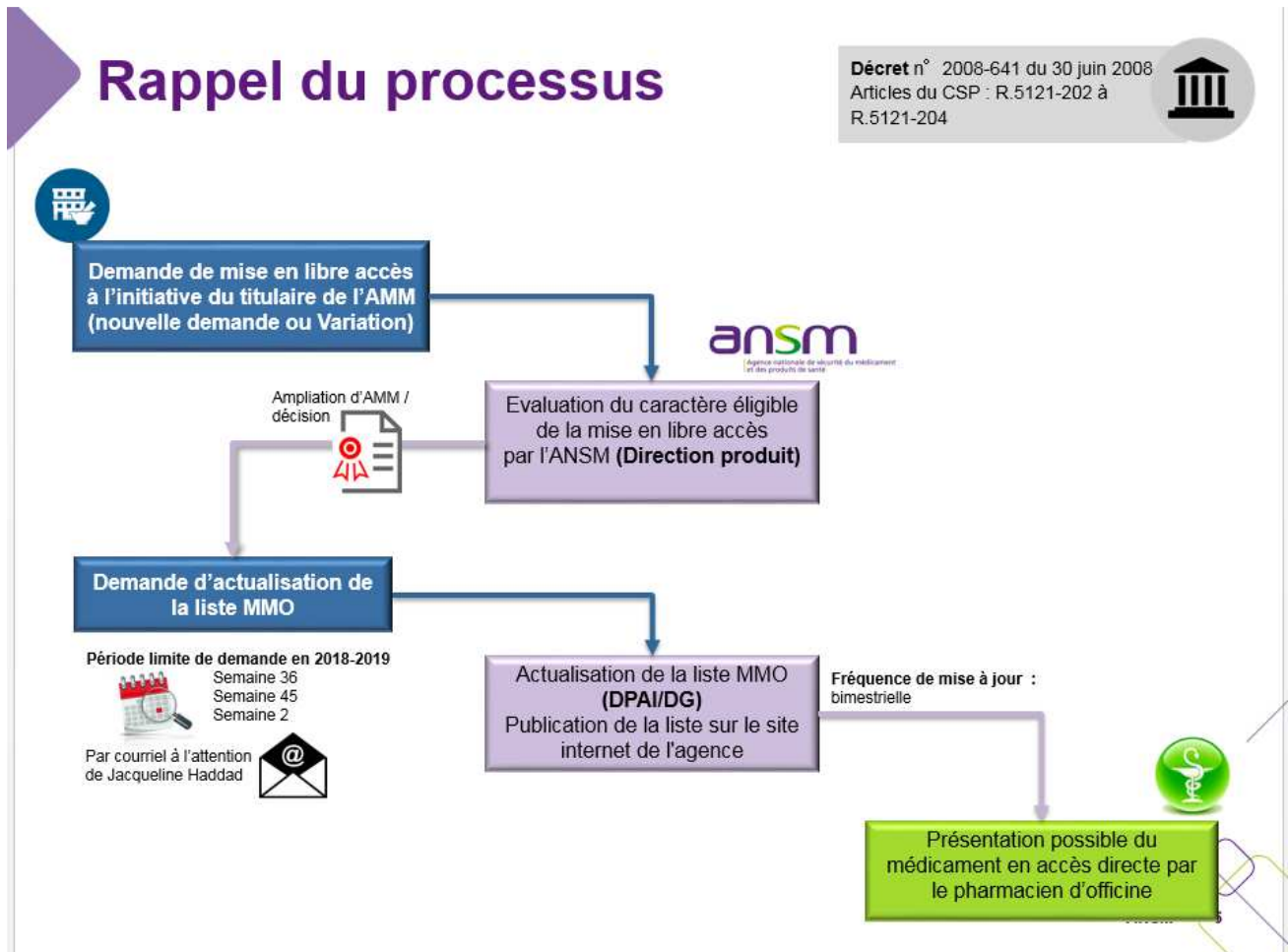
Pour rappel, le délai réglementaire pour l'inscription d'une AMM au répertoire des génériques est de 2 mois ; à ce délai se rajoute celui de la publication ce qui explique une publication de l'information sur le site de l'agence parfois entre 2 à 3 mois après réception d'une demande.

Toutefois, l'ANSM recommande aux firmes de les contacter directement si au-delà de 4 mois, aucune publication n'est réalisée.

Par ailleurs, dans certains cas notamment lorsqu'un changement de base légale a lieu en cours de recevabilité (cas des procédures centralisées par exemple), les industriels oublient parfois de demander le statut de générique. L'ANSM fait alors l'identification du caractère substituable lors de la demande de la blue box. Le processus pourrait être optimisé.

1.2. Procédures d'inscription à la liste de libre accès

Rappel de la procédure d'inscription à la liste de libre accès par l'ANSM :



- Demande de mise en libre accès (AMM ou variation) à l'initiative du titulaire, selon les modalités mises à disposition sur le site ANSM :
 - o [Modalités de dépôt des demandes de modification d'AMM en vue d'une mise en accès direct des médicaments de prescription médicale facultative \(18/07/2014\)](#)
 - o [Médicaments en accès direct - Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en médication officinale \(PMF\) \(19/02/2015\)](#)
 - o Formulaire de demande de mise en libre accès : [Demande de mise en accès direct en officine des médicaments de Prescription Médicale Facultative \(14/10/2009\)](#)
- Evaluation du caractère éligible par la direction produit qui donne lieu à une décision (décision d'AMM ou de modification d'AMM)
- Sur la base de cette décision, la demande d'inscription sur la la liste des médicaments de médication officinale (MMO) devra être adressée par courriel à Jacqueline Haddad (référente Automédication) ;
Attention : Le titulaire s'engage à mettre à disposition des spécialités dont l'information correspond aux annexes de l'AMM notifiée dans le cadre de la demande de mise en accès direct dans les 2 mois.
Pour mémoire, l' Afipa centralise les demandes d'actualisation de la liste de ses adhérents, à l'attention de l'ANSM.
- La fréquence d'actualisation de la liste MMO par l'ANSM (DPAI/DG) est bimestrielle.

- La publication dans la base de données publique des médicaments devrait évoluer afin de permettre la centralisation de l'information. Le souhait de la Ministre de la Santé est de donner accès aux données de la base par pathologie.
- L'actualisation de la liste des MMO conditionne la présentation du médicament en accès direct par le Pharmacien d'officine.

1.3. Bilan des demandes en souffrance

Le bilan des AMMs en souffrance est présenté par les industriels :

- Gemme : 152 AMMs
- LEEM : 7 AMMs (à confirmer)
- Afipa : 6 AMMs

L'ANSM s'engage à résorber le "stock". Pour ce faire l'ANSM doit travailler sur l'état des lieux, définir des priorités et établir les modalités de traitement en fonction de l'état d'avancement de l'évaluation de chaque AMM. Il conviendrait également de vérifier si une demande d'AMM similaire a été soumise et acceptée dans un des états-membres. L'ANSM va demander aux industriels de compléter l'état des lieux déjà préparé afin d'y intégrer des éléments supplémentaires qui permettraient d'améliorer la gestion.

D'autre part, l'ANSM souligne une diminution des demandes en procédure purement nationale malgré une augmentation du nombre de demandes totales (AMM, variations) de + 20%. Un plan d'action va être rapidement établi. Lors d'une enquête réalisée sur 2016-2017 il a été constaté un nombre plus important de procédures nationales en France (300) versus autres pays EU (50 seulement en suède...).

L'ANSM propose de réfléchir sur l'harmonisation de textes Nat/ EU et de privilégier les procédures en worksharing pour les modifications à suivre.

En cas d'AMM similaire en Europe déjà existante, l'ANSM recommande de transmettre la décision correspondante ainsi que le rapport (publique) d'évaluation correspondant au moment du dépôt de la demande d'AMM par voie nationale, ce qui permettrait de réduire les délais d'évaluation.

2. MODIFICATIONS d'AMM

2.1. Bilan de l'application des décisions implicites : recevabilité

Un retard de notification d'un dossier réputé conforme (J0) a pu être quelque fois noté; toutefois, les industriels ont pu observer que même si le délai de recevabilité est passé, l'agence se montre très réactive dès que le laboratoire prend contact pour avoir la confirmation du J0. Les adhérents soulignent les efforts de l'ANSM.

L'ANSM propose que la Direction Produit concernée soit sollicitée si 14 jours après le dépôt il n'y a pas eu de notification de J0.

L'agence vise 100% de notifications de J0 en dehors des C.I.2.a qui sont en principe notifiées dans un délai inférieur à 30 jours après la réception de la demande.

En ce qui concerne les décisions, le délai théorique implicite a pu s'appliquer (rarement) sans avoir reçu de J0.

L'ANSM rappelle qu'elle vise 100% de décisions expresses. De manière générale, il faut attendre 7 jours (délais de la poste) avant de considérer un accord/ refus tacite en cas d'absence de réponse de l'ANSM.

2.2. Sérialisation & demandes de modification

L'ANSM conseille d'éviter au maximum la procédure de notification selon l'article 61(3) de la directive pour la sérialisation.

En MRP/DCP, si la soumission des modifications liées à la sérialisation se fait via cette procédure en parallèle avec d'autres variations en grouping, l'ANSM rappelle qu'un engagement de traduction est nécessaire, néanmoins son dépôt peut être différé si la soumission n'est pas accompagnée d'autres variations.

D'autre part, si le laboratoire n'a pas encore reçu l'avis sur la sérialisation (en théorie implicite sous 3 mois mais en pratique seulement 30 jours pour les AMMs nationales), l'ANSM conseille d'attendre la réponse avant de déposer la variation suivante et si besoin contacter la Direction Produit.

Un engagement de traduction est également attendu dans le cadre des procédures soumises en WS afin d'accélérer la procédure ; l'ANSM propose de préciser au niveau de la section "Autres" du formulaire qu'il s'agit d'un WS.

NB : Si le médicament n'est pas concerné par la sérialisation, il n'est pas nécessaire de soumettre une modification selon l'article 61(3) de la directive pour ajouter "sans objet", la mise à jour de l'étiquetage peut être réalisée à l'occasion d'une autre demande.

2.3. Article 31 sur les fluoroquinolones

Deux procédures européennes des spécialités de la classe des fluoroquinolones sont en cours de finalisation (signal PRAC et arbitrage selon l'article 31 de la directive 2001/83/CE) et leur date de mise en œuvre respectives sont rapprochées.

Afin d'assurer une information complète et rapide auprès des patients, l'ANSM propose de regrouper la mise en œuvre des conclusions des deux procédures en une seule soumission . Il est prévu en premier lieu une soumission pour les spécialités princeps puis dans un second temps, les spécialités génériques devront soumettre une modification en vue de se conformer aux spécialités de référence après publication de ces dernières sur la base publique du médicament.

Les industriels sont favorables à ce principe sous réserve qu'il fasse l'objet d'une recommandation de dépôt publiée par l'agence sur son site internet. En effet, certaines firmes doivent s'appuyer sur ces recommandations pour pouvoir justifier auprès de leur maison-mère de différer la date de dépôt (notamment celle du signal PRAC dont la décision est antérieure à celle de l'arbitrage).

2.4. Notification des décisions

2.4.1. Transposition nationale/traductions pour les procédures EU (MRP/DCP) : bilan

Traductions en 2018 : janvier à septembre



Dépôts	Nombre de dépôts (janv – sept 2018)	Nombre de dossiers notifiés	Délais des notifiés
AMM initiales	416 dossiers	482 dossiers (soit 988 NL)	Moy : 44 jours
Modifications d'AMM	1460 dossiers	1573 dossiers (soit 4151 NL)	Moy : 19 jours

En ce qui concerne les nouvelles demandes, il faut rappeler que le dispositif de notification basé sur les engagements de conformité a été mis en place en décembre 2017, après une période de 1 mois de « wash-out » des anciennes demandes. En début 2018, l'agence a donc subi un grand nombre de dépôts qui avaient été retenus le temps du « wash-out » et face au flux, n'a pas été en mesure de respecter le délai de 30 jours pour la notification des AMM. Les délais de traitement se sont améliorés au fil des mois, avec cependant quelques dépassements de délais.

Plusieurs raisons expliquent des délais de notifications au-delà de 30 jours pour les nouvelles AMM, et notamment le non-respect des consignes de dépôts:

- Dossiers incomplets, documents non fournis notamment :
 - o Final assessment report des AMM et Renouvellements
 - o preuve d'approbation de la dénomination
- Objet des mails ne respectant pas les consignes de libellés et qui entrave le bon aiguillage au bon service en charge de ces dossiers
- Engagements des traductions non conformes ; non signés, non complétés (non exhaustivité des modifications en particulier celles concernant les substances actives, mention des indications brevetées)
- Proposition de traduction des MARR pas toujours bien réalisée
- Annexes non conformes : le fichier sécurisé de l'agence n'est pas toujours utilisé comme il est demandé ; certains laboratoires reprennent le texte word du fichier envoyé par l'agence et le réutilisent en faisant un copier-coller sur un nouveau fichier word non sécurisé
- Des erreurs sont constatées dans la composition qualitative et quantitative
- CIP : il est demandé de préciser en amont les présentations qui seront réellement commercialisées. Il sera toujours possible ultérieurement de demander un ajout de présentation (sans redevance)
- Changement d'Exploitant : doit faire l'objet d'une demande de modification avec redevance, s'il est déclaré après la fin de procédure européenne.

Par ailleurs, il a été relevé une qualité des traductions parfois insuffisante : des erreurs sont observées et de manière récurrente. L'ANSM conclut que les annexes ne sont pas correctement relues avant de les soumettre. Quelques erreurs à titre d'exemple :

- Changement des indications (ex nouvelle indication chez l'adulte)
- Phrases supprimées dans la rubrique 4.8
- Changement de nom de bactéries et des spectres antibiotiques
- Changement de la durée de conservation de 2 à 3 ans
- Oubli des EEN
- Suppression de certaines phrases, voire de paragraphes
- Pictogrammes absents

Il est rappelé que l'ANSM n'envoie plus les AMM en projet dans ce contexte : par conséquent toutes corrections ultérieures font l'objet d'une décision, ce qui génère un coût de gestion pour l'ANSM et un délai d'exploitation pour le demandeur.

L'industrie recommande à l'ANSM de rappeler les règles spécifiquement aux laboratoires concernés. L'ANSM rappelle que les engagements de conformité des traductions engagent les Pharmaciens responsables et leur délégués et peuvent faire l'objet d'inspection.

2.5. Traitement des annexes

L'ANSM rappelle le principe général selon lequel le titulaire doit utiliser le dernier fichier validé et sécurisé par l'ANSM lors des dépôts ultérieurs.

Un rappel est fait par l'ANSM des différents cas de de figure (version de base N):

- Décision expresse :
 - o Le titulaire utilise la version N pour son dépôt
 - o L'ANSM renvoie une version N+1 (fichier sécurisé avec modifications apparentes)
 - o Le titulaire utilisera la version N+1 pour son dépôt suivant
- Décision implicite d'accord :
 - o Le titulaire utilise la version N pour son dépôt
 - o L'ANSM ne renvoie rien mais une publication du texte est réalisée sur la BDM (version N+1)
 - o Le titulaire utilise la version N+1 pour son dépôt ultérieur (il réutilise la version N à laquelle il avait apporté les modifications précédemment et qui ont publiées sur la BDM)
- Décision implicite de refus :
 - o Le titulaire utilise la version N pour son dépôt
 - o L'ANSM ne renvoie rien et aucune publication n'est réalisée sur la BDM
 - o Le titulaire utilise la version N pour son dépôt ultérieur

NB : en cas d'erreur de forme provenant de la version proposée par le laboratoire, l'ANSM procédera aux corrections sans caractère d'urgence.

2.6. Projet de dématérialisation des échanges

Seule la décision finale de refus sera signée.

Prérequis pour les envois par courriels :

- Périmètre d'application : AMM et modifications d'AMM
- emails ANSM envoyés au demandeur sur :
 - o une adresse mail générique (à renseigner dans l'application form)
 - o une adresse mail d'un point de contact chez le demandeur (optionnel)
- le contenu du mail mentionne les dates butoir
- le demandeur doit accuser réception de certains mails.

La date de mise en œuvre n'est pas encore fixée. Les conditions opératoires au sein de l'agence n'ayant pas encore été finalisées.
Toutefois, les firmes peuvent d'ores et déjà créer des adresses mail génériques.

Prochaines dates du comité d'interface :
29 novembre 2018 - 14h