

Numéro unique de document : CI MED 2021-03

Date document

Direction : DAJR

Personne en charge : Carole Le Saulnier

**Comité d'interface ANSM / organisations professionnelles  
représentatives des industries du Médicament – 2021-03  
Séance du vendredi 10 septembre 2021 à 14h00 (par  
téléconférence)**

| Nom des participants            | Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)                               | Présent                             |  | Absent /excusé                      |  |
|---------------------------------|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|--|
|                                 |  |                                     |  |                                     |  |
| Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL | Directrice générale - ANSM   | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Caroline SEMAILLE               | Directrice générale adjointe chargée des opérations-ANSM   | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Carole LE-SAULNIER              | Directrice des affaires juridiques et réglementaires - ANSM  | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Julie CAVALIER                  | Cheffe pôle réglementaire DAJR - ANSM  | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Patrick DE ARAUJO               | Directeur de l'inspection - ANSM   | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Mélanie CACHET                  | Directrice adjointe de l'inspection - ANSM   | <input type="checkbox"/>            |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Elodie CHAPEL                   | Directrice Europe et innovation - ANSM   | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Marc MARTIN                     | Directeur adjoint Europe et innovation - ANSM  | <input type="checkbox"/>            |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Céline MOUNIER                  | Directrice de la surveillance - ANSM   | <input type="checkbox"/>            |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Guillaume RENAUD                | Chef du centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques - ANSM | <input type="checkbox"/>            |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| David MORELLE                   | Directeur de la maîtrise de flux et des référentiels - ANSM  | <input type="checkbox"/>            |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Mouna HOUDON                    | Directrice adjointe de la maîtrise de flux et des référentiels - ANSM                                      | <input type="checkbox"/>            |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Gaëlle GUYADER                  | Directrice des autorisations   | <input type="checkbox"/>            |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Peggy CHOCARNE                  | Directrice adjointe des autorisations  | <input type="checkbox"/>            |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Pascale LEBLEIS                 | Directrice adjointe des autorisations  | <input type="checkbox"/>            |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Rose-Marie TUNIER               | Directrice de la communication et de l'information - ANSM  | <input type="checkbox"/>            |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Marianne BARDANT                | Directrice des affaires juridiques et conformité - LEEM  | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Jean-Michel BEHIER              | Directeur Médical - BMS  | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Thomas BOREL                    | Directeur Recherche, Innovation, Santé Publique & Engagement Sociétal - LEEM                               | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Florence DENONAIN               | Pharmacien responsable - Directrice des Affaires Pharmaceutiques – JANSSEN- J&J                            | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Frédéric JOUARET                | Pharmacien responsable - MERCK SANTE   | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Philippe LAMOUREUX              | Directeur général - LEEM   | <input type="checkbox"/>            |  | <input checked="" type="checkbox"/> |  |
| Claire- Lise PASTRE             | Responsable réglementaire - LEEM   | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Valérie BARAT-LEONHARDT         | Directrice affaires réglementaires - GSK   | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Sophie MULLER                   | Vice-Présidente, Directeur Médical - GSK   | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Catherine BOURRIENNE BAUTISTA   | Déléguée générale - GEMME  | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |
| Luc BESANCON                    | Délégué général - NERES  | <input checked="" type="checkbox"/> |  | <input type="checkbox"/>            |  |

| Nom des participants        | Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)               | Présent                             | Absent /excusé           |
|-----------------------------|--|-------------------------------------|--------------------------|
|                             |  | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| <b>Intervenants/invités</b> |  |                                     |                          |
| Kevin FOURNIER              | Chef du pôle Accès précoce et dérogatoire – Direction Europe et de l'innovation - ANSM     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mathilde GEYNET             | Evaluateur pôle Réglementaire – Direction des affaires juridiques et réglementaires – ANSM | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Patrick MAISON              | Délégué scientifique - ANSM  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dominique MASSET            | Direction de la surveillance - ANSM  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## **I – Recherche clinique portant sur les médicaments : préparation de l'entrée en vigueur du Règlement européen**

A la suite de la réunion du conseil supérieur des industries de santé, les industriels interrogent l'ANSM quant à sa préparation à la mise en œuvre du règlement européen, notamment sur l'articulation essentielle entre l'Agence et les CPP ainsi qu'avec le Haut conseil des biotechnologies. En effet, les premières soumissions permettront de voir quelle sera l'attractivité des différents pays de l'Union européenne pour les maisons mères. L'Agence se prépare depuis longtemps en étroite collaboration avec le Ministère de la santé et les CPP à la mise en œuvre du règlement européen et son engagement est très fort sur ce dossier majeur en termes de positionnement de la France en matière d'innovation.

L'Agence sera l'interlocuteur unique du promoteur pour la partie scientifique (partie I). Pour la partie II (éthique) le dialogue aura lieu entre le CPP tiré au sort et le promoteur (via des échanges sur le portail européen CTIS).

Concernant la prise de dossier en tant que rapporteur, les industriels interrogent l'Agence sur le positionnement de la France dans un objectif de prévision. L'expertise, l'exigence et l'engagement de la France au niveau européen est importante ; les délais ne sont pas le seul critère d'attractivité de la France dans ce domaine. L'Agence a une expérience importante dans certains domaines thérapeutiques tels que l'oncologie et les maladies rares mais est également compétente dans d'autres aires thérapeutiques (ophtalmologie par exemple).

Pour être compétitif, outre les critères indispensables de qualité et de sécurité, un point majeur indépendant de l'Agence est la capacité à inclure les patients dans les essais, afin de permettre l'accès à l'innovation pour nos patients.

Il est à noter qu'au niveau purement national, la procédure « fast tracks sera maintenue.

IL est suggéré de prévoir un GT sur le sujet des essais cliniques courant octobre et de poursuivre si nécessaire les échanges à l'occasion du séminaire qui sera organisé par l'IFIS en décembre.

## **II – Point sur la mise en place de la réforme accès précoce / compassionnel : état des lieux, promotion en cas d'accès précoce après AMM dans l'indication, avancement de la FAQ site ANSM**

Concernant les demandes d'accès précoce, 24 demandes ont été reçues depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021 dont 10 sont déjà clôturées. Deux dossiers sensibles ont été finalisés cet été avec une bonne collaboration de l'Agence et de la HAS.

En moyenne 5 dossiers par mois sont attendus à partir de septembre.

Pour l'accès compassionnel deux points importants doivent encore être résolus :

- les engagements à aller vers l'accès précoce (dans le cas d'ex ATU nominatives pour des produits en cours de développement) ; ceux-ci ne sont pas toujours transmis alors qu'ils conditionnent désormais l'accès au traitement. L'Agence fera un point de situation avec le ministère de la santé sur les « non répondants » ;

- il est par ailleurs demandé aux laboratoires de mettre le produit à disposition dans les cas d'autorisation d'accès compassionnel ;

L'Agence demande aux organisations professionnelles de relayer expressément ces deux demandes à leurs adhérents.

Un document questions/réponses (FAQ) est en cours de finalisation. Toutes les questions posées ont été reprises et regroupées par thématiques. Il comportera également une partie relative à la pharmacovigilance. Une première version sera publiée dans les prochaines semaines sur le site de l'Agence. Ce document sera appelé à évoluer dès que nécessaire.

Les industriels interrogent l'Agence sur la mise à dispositions d'autres documents tels que les modèles de PUT, l'avis aux demandeurs et les fiches référentiels.

Ces documents sont en cours de préparation.

Dans le cadre des produits en AAC « simple » (qui n'ont pas de développement à vocation commerciale dans l'indication), un PUT « allégé » (correspondant à la fiche du référentiel et sans collecte de données) sera mis en place. Pour les produits en AAC « très précoce » (pour lesquels un développement à vocation commerciale dans l'indication est en place et pour lesquels le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'AAP), un PUT avec collecte de données sera mis en place.

#### ✓ **Promotion et communication dans le cadre de l'accès précoce**

L'Agence rappelle que lorsqu'un médicament bénéficie d'une autorisation d'accès précoce alors qu'il n'a pas l'AMM (AP1), la promotion est interdite.

Les industriels interrogent l'Agence sur la possibilité dans le cadre de la réforme de l'accès précoce de faire de la publicité lorsqu'un produit a par ailleurs l'AMM (AP2).

Lorsque le produit a une AMM et bénéficie d'un accès précoce (AP2), des clarifications législatives sont attendues et devraient être apportées sur le sujet de la promotion dans le projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS).

Concernant les communications non promotionnelles (informations aux prescripteurs) sur les produits en accès précoce, il n'y a pas de changement entre l'ancien et le nouveau régime.

#### ✓ **Les médicaments en accès précoce sont-ils soumis aux obligations de stocks ?**

Le décret n°2021-349 du 30 mars 2021 qui est entré en application le 1<sup>er</sup> septembre 2021 et relatifs aux stocks de médicaments est applicable aux médicaments qui bénéficient d'une AMM.

En revanche, les dispositions ne s'appliquent pas lors de l'accès très précoce (AP1), lorsque le produit n'a pas l'AMM.

L'Agence rappelle néanmoins que tout laboratoire a une obligation « morale » de mettre à disposition le produit lorsque l'accès précoce est octroyé à leur demande, l'objectif étant de couvrir les besoins des patients en impasse thérapeutique qui, eu égard à leur pathologie, doivent pouvoir bénéficier de manière urgente d'un traitement innovant et prometteur. Au travers de l'accès précoce, le laboratoire a une visibilité sur l'utilisation du produit et peut prévoir les stocks qui seront nécessaires lors de l'obtention de l'AMM ; la volumétrie est identifiable et peut être ajustée selon le périmètre de l'AMM.

Pour ce qui concerne les médicaments en AP2, ces médicaments ayant l'AMM, ils sont en conséquence tenus de respecter les dispositions du décret du 30 mars 2021 précité.

### **III - Ruptures d'approvisionnement – Point sur la mise en œuvre du décret stocks**

Suite à l'entrée en vigueur du décret n°2021-349 le 1<sup>er</sup> septembre 2021, de nouvelles obligations en termes de déclaration dans la plateforme TRUSTMED sont mises en place. Les industriels demandent à ce que les publications des données recueillies par l'ANSM soient plus précises afin de bien distinguer les différents cas : le nombre total de signalements, les niveaux de stocks inférieurs au stock de sécurité obligatoire, les risques de ruptures et les ruptures sèches, dans l'objectif de disposer d'indicateurs plus justes. Il est important d'avoir de la pédagogie sur les signalements qui sont effectivement à distinguer du quantum de ruptures sèches réelles. L'Agence indique que d'autres communications qui préciseront ces détails sont à venir et qu'un webinaire avec l'ensemble des exploitants devrait avoir lieu prochainement afin de refaire de la pédagogie sur les obligations issues du décret.

De plus, les organisations professionnelles indiquent que certains industriels ont des difficultés pour répondre dans le cadre de la procédure contradictoire dans le délai fixé de 15 jours sur la liste des spécialités pour lesquelles 4 mois de stock est imposé.

L'Agence rappelle que ce délai de réponse est mentionné dans le décret.

IL est important de distinguer les deux volets :

- L'ANSM a demandé (dans les conditions requises par le décret) d'augmenter le stock à 4 mois pour certaines spécialités, les réponses sont attendues courant septembre.  
Suite aux réponses, l'ANSM notifiera aux industriels les décisions finales et une publication des décisions sur le site de l'ANSM aura lieu à l'issue de cette phase.
- Dans le cas de décision à la baisse, celle-ci est prise à la suite d'une demande de l'industriel à l'ANSM en respectant les critères strictement fixés par le décret.  
Une publication des décisions concernées est également prévue sur ce volet.

Concernant la plateforme Trackstocks, les industriels ont reçu le courrier adressé par l'Agence confirmant l'intérêt de la plateforme en complément des outils internes de l'agence, et en remplacement des tableaux Excel pour les sessions ruptures ouvertes, ce qui devrait permettre de faire augmenter le nombre de laboratoires connectés à la plateforme.

Des sessions ruptures spécifique int été ouvertes sur les sartans suite aux problématiques liées à la présence d'impuretés « AZIDO » et aux risques de ruptures liés aux rappels de lots potentiels : la situation risque d'évoluer et un retour d'expérience à l'issue du recueil des données sera intéressant lors d'une prochaine réunion.

#### **IV - Projet de publication des données (Cf. présentation)**

L'Agence présente la stratégie en matière d'utilisation des données de santé par l'ANSM à la suite de la convention signée avec le Health Data Hub (HDH).

En lien avec la loi n°20161321 pour une République numérique du 7 octobre 2016 (qui introduit le principe d'ouverture par défaut des informations détenues par les administrations), la stratégie nationale pour l'intelligence artificielle de mars 2018, et la politique de transformation numérique publique, l'Agence met en place sa politique numérique dans le cadre de la réorganisation et le projet ouverture.

Cette mise en œuvre doit être conciliée avec la réglementation et les exigences de protection des données personnelles (RGDP au niveau européen et CNIL au niveau national). Cette stratégie est inscrite dans le COP 2019-2023 de l'Agence.

Le schéma directeur des systèmes d'information de l'agence développe une stratégie d'utilisation de la donnée et le nouveau site internet de l'agence prévoit le partage d'informations.

L'Agence crée un bureau de la donnée (Data Office) pour l'ouverture et la valorisation de la donnée ; elle doit être accompagnée en termes d'outils.

IL s'agit de partager et de valoriser des données, dans les domaines tels que la pharmacovigilance, les ruptures de stock, les erreurs médicamenteuses. Dans le cadre de la gestion du risque, il peut y avoir un intérêt à partager les données sur les erreurs médicamenteuses (par exemple) afin que d'autres puissent en être informés et éviter de les reproduire.

Des échanges en amont avec les parties prenantes sont prévus et *in fine* on aboutira à évolution de données jusque-là utilisées pour une expertise interne à l'Agence qui vont être partagées vers l'extérieur dans le cadre de la réglementation.

#### **IV- Questions diverses**

- Décret sur la règle de tri des déchets issus des produits soumis au principe de responsabilité élargie du producteur qui applique l'article 17 de la loi relative à la lutte contre le gaspillage : impact sur les conditionnements des médicaments et des notices des médicaments

Les industriels font part de leurs inquiétudes suite au décret publié le 30 juin 2021 qui impose un logo Triman (relatif au tri des déchets) sur les notices ou les étiquetages des médicaments avec la mention des consignes de tri. Selon la surface de la boîte, l'information devrait être présente sur la notice et/ou sur l'emballage extérieur ou uniquement sur l'emballage.

Au regard de toutes les mentions déjà obligatoires pour les conditionnements de médicaments, les industriels font part du fait qu'ils anticipent de potentielles difficultés de mise en œuvre en termes d'espace sur les emballages.

Cette obligation sera à mettre en œuvre au plus tard pour septembre 2022 et à ce stade aucun report ne semble possible. S'agissant d'une mesure environnementale il est conseillé aux industriels de se rapprocher du ministère de la transition écologique pour voir si une dérogation serait possible.

Pour ce qui est des informations qui sont à faire figurer dans la notice, celles-ci pourraient par exemple être ajoutées par le laboratoire à la fin de notice.

Pour les AMM obtenues via une procédure centralisée, les informations pourront figurer dans la blue-box. Dans tous les cas une validation de ces informations par l'Agence ne sera pas nécessaire. Si besoin, un échange dédié entre l'ANSM et les organisations professionnelles pourra être organisé prochainement.

- **Mise en place du GT dédié à la PMF**

Les industriels demandent quand aura lieu la première réunion de ce groupe. Cela est important dans le cadre du transfert de compétences à l'ANSM de la réglementation des substances vénéneuses.

A ce stade, les attentes sont les suivantes :

- personne référente pour ce groupe,
- planning pour la première réunion
- une consultation des industriels dans les cas d'exonération et/ou de listage des substances est-elle prévue dans le futur ?

L'Agence précise que la dimension de ce GT sera double, réglementaire et clinique. La réflexion est toujours en cours en interne et notamment sur la gouvernance de ce GT. Ce n'est pas uniquement un aspect listage ou délistage, les aspects cliniques, de sécurité et de prise en charge du patient sont des points primordiaux.

- **Projet de décret de transfert de la gestion de la liste des substances vénéneuses du ministère chargé de la santé vers l'ANSM**

L'Agence indique que ce transfert de compétences comme pour la liste de rétrocession est prévue au 30 septembre 2021. Néanmoins, des décrets d'application sont attendus pour en fixer plus précisément l'organisation. Les industriels font par leur intérêt d'être consultés sur l'organisation future, et de partager des benchmarcks internationaux.

- **Etude d'impact de l'EMA sur le dioxyde de titane dans les médicaments et partage des résultats (Cf. présentation)**

L'Agence présente un retour d'information sur le questionnaire qu'a envoyé l'EMA à tous les représentants des industriels européens en vue de rendre un avis à la Commission européenne sur la possible suppression du dioxyde titane dans les médicaments. La Commission européenne a demandé un état des lieux des conséquences et de la faisabilité pour remplacer cet excipient et voir si un impact est attendu sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Le rapport de l'EMA répond à différentes interrogations :

- Il mentionne que le dioxyde de titane est un composé inerte qui a un rôle de colorant blanc et apporte blancheur et brillance. Ce colorant neutre ne modifie pas la palatabilité des médicaments.
- Le caractère opacifiant du dioxyde de titane et son rôle de protection pour les substances actives sensibles et dans la diminution de la dégradation est rappelé. Cet excipient a un rôle important dans la conservation des médicaments notamment dans certaines zones climatiques.
- Cet excipient est présent dans plusieurs milliers de spécialités, en majorités des formes orales solides mais aussi dans certaines formes destinées à être appliquées localement.

Concernant la faisabilité du remplacement de cet excipient, il n'a pas été identifié à ce jour de composant unique qui offre la même gamme de propriétés. Des alternatives telles que le talc ou le carbonate de calcium existent mais n'ont pas toutes les propriétés que le dioxyde de titane. De plus, une question d'approvisionnement pour ces substances qui proviennent d'extraction minière pourrait se poser de même qu'une problématique liée à de potentielles impuretés.

Dans tous les cas, de nombreuses études seront à mener pour supprimer ou remplacer le dioxyde de titane dans les médicaments et cela demandera un temps important (que l'EMA estime à dix ans) dans la mesure où les industriels ne pourront pas reformuler toutes leurs spécialités en même temps. De potentielles tensions d'approvisionnement sont attendues pour certaines spécialités.

L'impact sur la qualité, l'efficacité et la sécurité devra être étudié car ces reformulations seront complexes et nécessiteront le développement de nouvelles méthodes analytiques dans la mesure où les alternatives disponibles ne sont pas des composés inertes. Enfin, des études de bioéquivalence pourraient s'avérer nécessaire (les alternatives ne sont pas aussi filmogènes que le dioxyde de titane).

Pour les autorités nationales et l'EMA, de nombreuses soumissions de demandes de modifications d'AMM sont attendues ce qui mobilisera des ressources et nécessitera des délais de traitements pouvant être importants compte-tenu de la volumétrie des dossiers qui devront être évalués.

La Commission devrait se prononcer fin septembre suite à la transmission par l'EMA du rapport finalisé. L'Agence a déjà reçu de nombreuses questions via le guichet des usagers et une communication devrait être envisagée après la décision finale.