

Numéro unique de document : groupe 5 2019-02  
Date document : 13/8/2019  
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 6 juin 2019 de 14h00 à 16h00 – salle A013**

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
CHAPEL Elodie	Directrice adjointe – Direction des politiques d'autorisation et d'innovation - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GANDOLPHE Tô Quynh	Chef de pôle SM3P – Direction des politiques d'autorisation et d'innovation Secrétaire du groupe ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GEYNET Mathilde	Evaluateur au Pôle Réglementaire – DAJR - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOUDON Mouna	Chef de pôle INOTIF - Direction de la maîtrise des flux et des référentiels ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MONTANIER Florence	Evaluateur 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SCHURTZ Camille	Chef de pôle 3PI - Direction des politiques d'autorisation et d'innovation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRUNEL Anne-Sylvie	Astellas	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHAMORRO Susana	Directrice Affaires Scientifiques et Pharmaceutiques - GEMME	<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"/>
GARD Carole	Horus Pharma AMLIS	<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 Réglementaires LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MERZEKANI Yasmine	Gifrer AFIPA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VEILLE Sylvie	Zambon AFIPA	<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. Processus communs AMM/Modifications

#### 1.1. Libre accès

Publication du Décret 2019-278 du 5 avril 2019 (date d'entrée en vigueur le 8 avril 2019) :

Le décret modifie l'article R. 5121-202 du code de la santé publique pour compléter les conditions que doivent respecter les médicaments pour figurer sur la liste des médicaments que le pharmacien d'officine peut présenter en accès direct au public, dite liste de médication officinale (LMO), **en vue d'exclure l'inscription sur cette liste des médicaments remboursables** par l'assurance maladie. Ainsi suite à ce décret, il sera procédé au retrait des substituts nicotiques remboursés par l'assurance maladie de la liste des MMO.

Mise à jour de la liste de médication officinale :

La dernière mise à jour est prévue le 18/6/2019.

La mise à jour suivante est prévue courant juillet.

La fréquence de publication est de tous les 2 mois.

#### 1.2. PLFSS et taxes

Publication des décrets n°2019-388 et n° 2019-389 du 30 avril 2019 :

Suite aux dispositions prévues par la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2019, la tarification applicable aux demandes d'AMM initiales, de renouvellement et de modifications d'AMM est modifiée pour les demandes déposées à compter du 3 mai 2019.

Des informations pratiques sont publiées sur le site de l'ANSM :

<https://www.ansm.sante.fr/Services/Depot-de-demande-d-enregistrement-d-autorisation-de-mise-sur-le-marche-ou-de-publicite>

NB : Tout dépôt soumis avant le 3 mai reste soumis à l'ancien barème, y compris après une non-recevabilité

Pour les modifications d'AMM :

Il est rappelé la règle : 1 redevance doit être versée pour chaque modification et par NL (ou CIS).

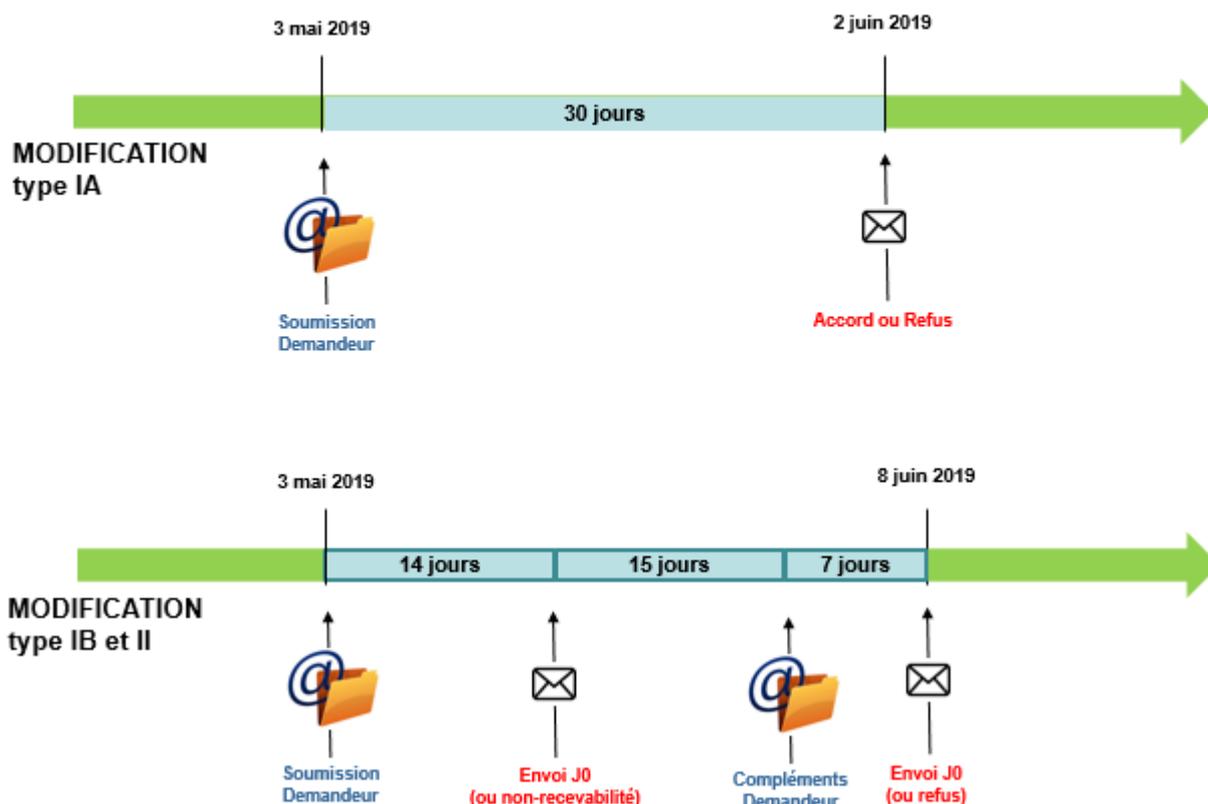
- Dans le cas d'un groupe de modifications (grouping)<sup>1</sup>: il doit être versé autant de redevances que de modifications dans le groupe (et par NL ou CIS).
- Cas particulier d'une modification « single change » selon la recommandation du CMD "*Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products*", §3 : 1 redevance peut être versée par modification et par NL (ou CIS).

Seules les demandes considérées comme complètes sont recevables ; en particulier, un montant de quittance ne correspondant pas au montant attendu au regard de la demande, par insuffisance ou par excès (i.e. lorsque la quittance est d'un montant supérieur et ne peut être fractionnée), constitue un motif de non recevabilité de la demande.

<sup>1</sup> cf exemples au§1, recommandation du CMD "*Examples for acceptable and not acceptable groupings for MRP/DCP products*" (ref CMDh/173/2010)

Un schéma récapitulatif du traitement des demandes au cours de la recevabilité est présenté ci-après :

## ► Taxes - recevabilité de la demande



### Discussions :

Il est rappelé que le montant appliqué aux modifications portant sur les indications thérapeutiques (ajout d'une indication thérapeutique ou modification d'une indication existante correspondant à une modification de type II, cas C.I.6.a) demeure inchangé et doit être respecté : 22 000€.

L'agence indique qu'elle a mis en place un système rigoureux de vérification.

Les industriels déplorent le manque d'anticipation dans la mise en place du nouveau barème et les difficultés constatés pour obtenir les codes et pouvoir déposer avec les nouvelles redevances. Ils craignent que la simplification administrative ait un impact financier conséquent estimé à un surcoût de 20-30%; les laboratoires ont déjà mis en place un système de suivi des redevances pour le mesurer. Un bilan sera fait par les industriels au premier trimestre 2020.

### 1.3. Brexit

Le BREXIT initialement prévu au 31 octobre 2019 est décalé mais reste une réalité.

Il est ainsi demandé de poursuivre les actions engagées dans le cadre du Brexit.

#### Modifications à prévoir :

- Modification du dossier d'AMM en vue de relocaliser les acteurs situés au Royaume Uni et éviter toute potentielle rupture de stock

- Changement du RMS (« switch » de RMS) : 16% des MRP/DCP restent à transférer (selon le bilan du mois de mai sur toute l'Europe)

Dérogations pour les sites de QC testing : elles sont toujours possibles dans les conditions prévues par la Commission européenne en cas de difficulté à relocaliser ces sites dans l'UE. Ces dérogations temporaires seront accordées jusqu'à la fin 2019.

#### 3 possibilités de Brexit :

- Brexit le 31 octobre 2019 (par défaut)
- Si accord trouvé et signé entre le Royaume Uni et l'UE : Brexit le mois suivant
- Nouveau référendum

Des informations pratiques sont publiées sur le site de l'ANSM :

[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/(offset)/0)

#### **Discussions :**

Quels sont les recours lorsqu'un Etat membre refuse de se porter RMS ?

Il est recommandé de transmettre au CMD les refus : le CMD arbitrera et désignera un RMS.

### **1.4. Noms des médicaments**

Les propositions de noms de spécialités sont évaluées à l'occasion de demandes d'AMM initiale ou de modifications d'AMM, quelle que soit la procédure de soumission (MRP, DCP, nationale) ; pour les procédures centralisées, l'EMA coordonne avec l'état-membre l'acceptabilité du nom.

Il est rappelé que le nom du médicament fait partie des données de la demande à évaluer.

A ce titre, l'ANSM rappelle qu'elle a publié des recommandations relatives aux noms des médicaments (février 2018) :

[https://ansm.sante.fr/content/download/140639/1861939/version/1/file/Recos\\_denomination\\_med\\_feb2018.pdf](https://ansm.sante.fr/content/download/140639/1861939/version/1/file/Recos_denomination_med_feb2018.pdf)

L'évaluation de la dénomination se fait au cours des jalons d'instruction (Tour 1, Tour 2, Tour 3) ; elle est basée sur les recommandations précitées.

Les propositions de noms (en particulier de fantaisie) sont examinées lors de réunions internes (tous les 15 jours) pour assurer un avis collégial.

Pour les MRP/DCP, il est rappelé le processus suivant :

- En cours de procédure : l'ANSM envoie par mail la validation du nom.
- Lors de la traduction : le mail de validation doit être fourni au dossier.

[https://www.ansm.sante.fr/content/download/112263/1422519/version/3/file/Recos-traductions\\_VF-2017-11-17.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/112263/1422519/version/3/file/Recos-traductions_VF-2017-11-17.pdf)

#### **Discussions :**

Certains industriels ont rapporté des cas de traitement hétérogène au regard des recommandations ; par exemple :

- des noms accordés qui ne tiennent pas toujours compte de l'historique (ex : macrogol) ;
- des noms de génériques comportant la DCI suivie du dosage pour certains et pas pour d'autres, ce qui peut être source de confusion pour le professionnel de santé.

Les industriels évoquent des incohérences et souhaitent que l'ANSM clarifie les règles lorsque la DCI fait partie du nom ; ils demandent également à ce que la motivation du refus leur soit notifiée.

L'ANSM propose que des cas concrets soient transmis à la DAJR (via le comité d'interface) ce qui lui permettra de juger de l'opportunité de faire évoluer les recommandations ou bien de rappeler des consignes internes pour harmoniser le traitement.

### 1.5. Feuille de style pour l'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes

Les feuilles de style sous Word sont structurées pour permettre l'extraction et la publication d'informations sur des bases de données publiques comme le Répertoire des Médicaments et la Base de Données Publiques Des Médicaments.

Une feuille de style spécifique à l'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plante est mise à disposition à partir du 1<sup>er</sup> juillet 2019.

[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Redaction-des-informations-produit/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Redaction-des-informations-produit/(offset)/5)

Les points importants à retenir :

- cette feuille de style s'applique uniquement aux demandes d'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes.
- les titres des rubriques ne doivent pas être modifiés.
- la consigne « DANS LA PRESENTE ANNEXE, LES TERMES "AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ" S'ENTENDENT COMME "ENREGISTREMENT DE MÉDICAMENT TRADITIONNEL À BASE DE PLANTES" ET LE TERME "AUTORISATION" COMME "ENREGISTREMENT" » doit être maintenue.

### 1.6. Excipients à effets notoires (EEN)

#### **Rappel de la réglementation :**

- Les recommandations européennes sont à suivre : “*Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use - March 2018*” :
  - ✓ [NTA/vol-2/c/guidelines\\_excipients\\_march2018\\_en.pdf](#)
  - ✓ [NTA Annex guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human](#)
- La mise en conformité au guideline doit se faire à l'occasion de :
  - ✓ Une nouvelle demande
  - ✓ Un renouvellement
  - ✓ Une modification d'AMM :
    - À l'occasion d'une autre demande clinique (IB ou II), dans les 3 ans suivant la publication du texte révisé
    - S'il n'y a aucune activité réglementaire programmée : article 61.3 ou IB Clz (dans les 3 ans, < 9/10/2020 pour le sodium)

#### **Cas du sodium et potassium :**

Pour ces deux excipients dont les effets indésirables sont susceptibles de survenir en fonction de doses administrées, des libellés de mises en garde ont été proposés prenant en compte ce paramètre ; ainsi, il est attendu des informations relatives à ces excipients dans les rubriques suivantes des annexes de l'AMM :

- RCP : composition, 4.4 et 6.1
- Notice
- Etiquetage

Cependant, il est apparu une hétérogénéité dans l'application des recommandations au sein des AMM avec parfois des informations erronées notamment pour les doses seuil ; ainsi, pour la dose seuil « *less than 1 mmol per dose* »), une confusion est constatée entre ce qui relève de :

- « essentiellement sans sodium » vs « sodium »
- « essentiellement sans potassium » vs « potassium »

Ci-après, une synthèse des mentions qui doivent figurer dans les annexes en fonction des doses, exemple du sodium :

SODIUM : Mentions dans les annexes	<b>&lt;1 mmol / dose (&lt;23 mg sodium) = essentiellement sans sodium</b>	<b>≥1 mmol / dose = info sodium</b>
RCP - Rubrique 2 "composition qualitative et quantitative" (liste des EEN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par &lt;{dosage unit}&gt; &lt;{unit volume}&gt;, &lt;c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium »&gt;.</li> <li>Ou</li> <li>• Ce médicament contient x mmol de sodium (y mg) par &lt;{dosage unit}&gt; &lt;{unit volume}&gt;, &lt;c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium »&gt;.</li> </ul>	Information à renseigner
RCP - Rubrique 4.3 « Contre-indication »	Sans objet	Le cas échéant
RCP - Rubrique 4.4 "Mises en garde et précautions d'emploi"	Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par <{dosage unit}> <{unit volume}>, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».	Information à renseigner
RCP - Rubrique 6.1 « Liste des excipients »		
Notice – Rubrique 2	XXX contient{noms des excipients} Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par <{dosage unit}> <{unit volume}>, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium »	Information à renseigner
Etiquetage – Rubrique 3 « Liste des excipients »	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si le sodium est l'unique EEN de la spécialité : Excipient à effet notoire : essentiellement « sans sodium », voir la notice pour plus d'informations</li> <li>• Si la spécialité contient plusieurs EEN : Excipients à effet notoire : EEN1, EEN2, ..., essentiellement « sans sodium », voir la notice pour plus d'informations</li> </ul>	Information à renseigner

Impact sur le répertoire des génériques :

Une mauvaise information dans l'AMM peut se répercuter dans le répertoire des génériques ce qui peut rendre la substitution compliquée.

Ainsi, une spécialité « essentiellement sans sodium » peut être listée à tort comme contenant du sodium pour lequel des précautions d'emploi sont nécessaires (= excipient à effet notoire « EEN »).

Ainsi, afin d'assurer une information correcte et à jour, il est rappelé les consignes suivantes :

- **Pour toute nouvelle demande d'AMM** : se reporter aux règles mentionnées plus haut.
- **Pour régularisation/mise à jour** :
  - ✓ Cas 1 : mise en conformité au guideline via une demande de modification
    - À l'occasion d'une autre activité réglementaire :
      - Déclarer la modification (pas de code de modification prévu à cet effet dans le formulaire de demande (eAF), la lettre d'accompagnement (*cover letter*) et dans les propositions d'annexes (en mode révision)
      - Pas de redevance à verser
    - S'il n'y a aucune activité réglementaire prévue :
      - Déposer une demande de modification (IB C.I.z) ou article 61(3)
      - Redevance correspondante à payer

- ✓ Cas 2 : Inscription à tort en tant que EEN au répertoire des génériques (avec annexes conformes)
  - La demande de régularisation peut être adressée à la boîte mail « PGRef » [pgref@ansm.sante.fr](mailto:pgref@ansm.sante.fr) en indiquant en Objet : « régularisation EEN Sodium/Potassium au répertoire des génériques »

### **Discussions :**

Les industriels souhaitent que l'ANSM publie une mise à jour de la liste et des libellés portant sur les EEN.

## **2. Processus AMM**

### **2.1. Traitement des demandes anciennes (liste CSIS)**

#### **Bilan :**

Sur les 450 demandes en souffrance initialement répertoriées par les firmes en novembre 2018 et après le 2<sup>ème</sup> recensement par les firmes en mars 2019, 371 dossiers étaient éligibles au traitement par le dispositif mis en place.

A la mi-juin, on peut considérer que 92% des demandes anciennes (liste CSIS et hors CSIS) ont été traitées.

#### **Rappel de certaines mesures prises dans le dispositif :**

Lorsque la firme a confirmé le maintien de sa spécialité dans le dispositif, elle s'engage à respecter les modalités et délais qui ont été fixés, en particulier :

- Si sa demande fait l'objet de demande de complément, le dépassement du délai de réponse conduit à un rejet définitif de la demande.
- Au-delà de 2 mesures d'instruction, il ne peut y avoir de tour supplémentaire si les réponses apportées ne sont toujours pas satisfaisantes

En cas de re-dépôt, les délais du nouveau calendrier du processus optimisé (voir plus loin) seront appliqués à partir de la date de re-dépôt.

Pour les abandons, il est possible de les formaliser par email à l'attention de [to-guynh.gandolphe@ansm.sante.fr](mailto:to-guynh.gandolphe@ansm.sante.fr) en mentionnant toutes les informations administratives de la demande :

- date dépôt
- nom de la spécialité
- NL/CIS attribués
- base légale revendiquée
- demandeur

Pour les demandes d'AMM qui n'avaient pas été listées dans le « stock CSIS », notamment car au moment de la constitution de la liste elles étaient fraîchement déposées (ex : juillet 2018) ou parce que les titulaires non adhérents au Leem, Gemme ou Afipa, n'avaient pas eu l'information; des modalités de traitement seront proposées par l'ANSM à partir de septembre. Toutefois, certaines DP ayant résolu leur stock, sont en capacité de reprendre le flux; elles traiteront en fonction de l'ancienneté des demandes.

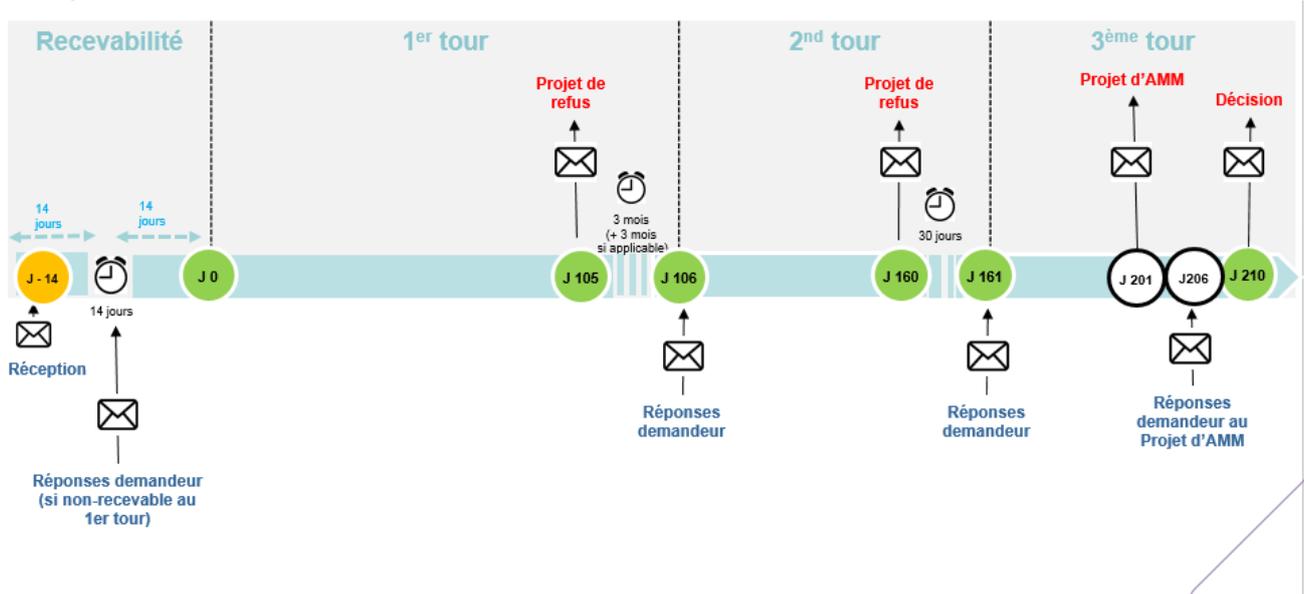
### **2.2. Processus optimisé**

Comme il avait été annoncé lors de précédents comités d'interface, l'agence œuvre à mettre en place un processus de traitement des nouvelles demandes d'AMM nationales qui s'appuie sur le calendrier d'instruction des procédures décentralisées ;

La mise en œuvre des délais et jalons de traitement se fera progressivement pour les nouveaux flux :

- À partir de juin 2019 : réduction des délais de phase contradictoire
  - Au terme du 1er tour d'évaluation : de 1 an à 6 mois
  - Au terme du 2ème tour d'évaluation : 3 mois
- A partir de septembre 2019 : application des délais DCP

Les laboratoires ont manifesté leur inquiétude pour les dossiers soumis entre le 1er octobre 2018 et le 30 juin 2019 et qui n'ont pas été inclus dans la liste CSIS.



### Réception des demandes :

Il a été discuté des délais de réception des demandes à l'agence qui aujourd'hui sont encore à optimiser.

Ainsi, il a été envisagé de rajouter 7 jours à l'étape de réception à l'agence qui consiste à vérifier que le dépôt est valide électroniquement, à enregistrer les informations et documents correspondants sur les bases de données de l'agence et mettre à disposition le dossier auprès des directions produits.

Les firmes sont disposées à intégrer 7 jours supplémentaires à l'étape de réception mais demandent à allonger de 7 jours supplémentaires le délai de réponse à non-recevabilité.

Ces hypothèses restent à arbitrer avant le lancement du nouveau processus.

### Recevabilité des demandes :

La recevabilité consiste à vérifier si la demande est complète et conforme au regard de la base légale revendiquée.

L'enjeu de cette étape est de pouvoir démarrer une évaluation sur la base d'un dossier correctement constitué afin de pouvoir se concentrer sur les aspects techniques et réduire les allers retours inutiles, facteurs de délais.

L'ensemble des parties conviennent que la réglementation et les *guidelines* sont suffisamment clairs pour qu'un dossier soit conforme aux exigences administratives, réglementaires et scientifiques au moment du dépôt.

Une attention particulière sera donc portée à cette étape : tout dossier ne répondant pas aux exigences procédurales fera l'objet d'une demande de complément et sera définitivement rejeté si les réponses restent insatisfaisantes et/ou si le délai de réponse est dépassé.

L'ANSM énonce les points qui font souvent défaut :

- Base légale

- Statut d'Orphan
- ASMF

C'est pourquoi, avant tout dépôt, les firmes sont fortement encouragées à utiliser la check-list de recevabilité que l'EMA vient de publier :

[https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/dossier-administrative-validation-checklist\\_en.zip](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/dossier-administrative-validation-checklist_en.zip)

Par ailleurs, la check-list complétée pourra être soumise au dossier dans les *working documents*. L'ANSM propose une phase test auprès d'un panel de titulaires/demandeurs identifiés avec les représentants des entreprises.

### 3. Processus Modifications d'AMM

#### 3.1. Thesaurus des IAM

Aucune mise à jour n'est encore programmée depuis la dernière mise à jour du 18 mai 2018.

#### 3.2. Dématérialisation des échanges

En raison de la mise en place d'un projet global de dématérialisation à l'ANSM, les propositions discutées au sein du comité d'interface pour la dématérialisation des décisions et rectificatifs d'AMM devront être revues à l'aune de ce nouveau projet.

Un point sera fait par l'ANSM sur l'avancement de ce projet lors du prochain GT5.

#### 3.3. Envoi des fichiers sécurisés des annexes de l'AMM

Il est rappelé qu'à l'occasion de nouvelles demandes de modifications, le titulaire doit utiliser le fichier d'annexes sécurisé envoyé par l'ANSM lors de la modification précédente.

Cela permet un traitement optimal de la demande en garantissant l'intégrité du format de la feuille de style et une identification rapide des nouvelles modifications qui s'afficheront automatiquement en mode révision.

#### **Discussions :**

Certains titulaires rapportent que certaines équipes au sein des Directions produits n'envoient pas systématiquement le fichier sécurisé des annexes.

Un rappel aux procédures internes sera réalisé auprès des équipes de l'ANSM.

#### 3.4. ASMF et délais de réponse du détenteur

Il a été rappelé que lorsqu'une modification concernait un ASMF, les délais de traitement sont ceux applicables à toute demande de modification selon le cas correspondant : par conséquent, les courriers sont envoyés le même jour au détenteur et au demandeur.

#### **Discussions :**

Certains titulaires rapportent que les fabricants de substance active ne reçoivent pas systématiquement les questions sur la partie fermée en même temps que le titulaire reçoit ses questions. De plus, le fabricant de substance active n'a pas de délai pour y répondre, ce qui est incohérent avec le délai de réponse demandé au titulaire.

#### 3.5. AINS et grossesse : calendrier

Le projet d'harmonisation des AMM des AINS au regard de la grossesse est en cours de finalisation au sein de l'ANSM.

Il était prévu qu'une communication sur les modalités et échéances de mise à jour des AMM soit publiée sur le site de l'agence.

\*\*\*\*\*

**Prochaine date du comité d'interface :  
14 septembre 2019 - 14h**