

## **Comité d'interface**

**Agence nationale de sécurité du médicament et  
des produits de santé  
et  
Organisations professionnelles représentatives  
des industries du médicament**

**Vendredi 9 juin  
de 14h00 à 16h00 en salle 1**

## Réunion du vendredi 9 juin 2017

### Ordre du jour

1. Priorisation des inspections PV
2. Pictogramme femmes enceintes
3. Modifications d'AMM : premier bilan de la phase 2 de la reprise du stock
4. Mutualisation des documents et mesures additionnelles de réductions des risques
5. Bilan sur les sanctions financières
6. Questions diverses :  
Point d'avancement des recommandations de l'ANSM sur les noms de marques et les conditionnements des médicaments

# **Priorisation des inspections PV**



# Priorisation des inspections PV

## Finalité de la démarche

### □ RAPPEL DU CONTEXTE

- **Module III des GVP : Implémentation par les Autorités Compétentes d'une approche par le risque pour la conduite des inspections de PV**
- **Priori sation préexistante des inspections de PV**

### □ OBJECTIF

- **Mettre en place une approche objective**
- **Orientation du programme d'inspection en fonction de l'enjeu de sécurité sanitaire et optimisation des ressources disponibles**
  - **Détermination des priorités d'inspection**
  - **Détermination le cas échéant des modalités d'inspection**
- **Donner de la visibilité aux opérateurs sur l'appréciation des enjeux de PV par l'ANSM**

### □ CONSTAT

#### Données disponibles :

- **Historique des inspections de PV approfondies (structurées depuis 2007)**
- **Robustesse et volumétrie insuffisantes pour alimenter une analyse de risque rigoureuse**

# METHODOLOGIE ADOPTEE

## Recueil des données pertinentes

## Outil mis en place : Questionnaire de collecte de données

- Outil de collecte harmonisée des données
- Collecte de données informatives sur le système de PV mis en place par l'industriel
- Action participative des industriels pour renseigner le questionnaire
- Finalité → détermination d'un score de risque
- Démarche similaire en place dans d'autres pays européens (MHRA depuis 2009)

### Questionnaire ANSM Analyse de risque pour les inspections de PV conduites en France

*Merci de consulter le guide correspondant avant de procéder à la saisie du questionnaire*

SECTION 1 – INFORMATIONS GENERALES	
Dénomination de la structure :	
Adresse :	
Code postal :	
Ville :	
Nom de la personne à contacter concernant ce questionnaire :	
Téléphone de la personne à contacter concernant ce questionnaire :	
Email de la personne à contacter concernant ce questionnaire :	
Nom du Pharmacien Responsable (PR) :	
Nom de la Personne de Référence en matière de Pharmacovigilance en France (RPV France) :	
Téléphone du RPV France :	
Email du RPV France :	
Nom de la Personne Responsable de la PV dans l'Espace Economique Européen (EUQPPV) :	
Téléphone de l'EUQPPV :	
Email de l'EUQPPV :	
La structure qui remplit le questionnaire est la maison-mère disposant du PSMF (et de l'EUQPPV) en France* :	
La structure qui remplit le questionnaire est la filiale France* :	
La structure qui remplit le questionnaire est un* :	
Pays de localisation du dossier permanent de PV (PSMF) :	
MFL Code (N° de PSMF) :	
Pays de résidence et d'exercice de l'EU QPPV :	



## ☐ Structures concernées

- **Exploitant titulaire d'AMM et PSMF +/- EUQPPV sont sur le territoire national**
- **Exploitant titulaire d'AMM pour lequel le PSMF +/- EUQPPV sont hors du territoire national**
- **Exploitant non titulaire d'AMM**

## ☐ Données informatives du système de PV

- **Le portefeuille de spécialités**
- **Le type de structure**
- **La (les) personne (s) de référence en matière de PV (EUQPPV/RPV France)**
- **La base de données de PV**
- **La formation à la PV du personnel PV et du personnel en interface**
- **Le système qualité de PV**
- **La sous-traitance des activités de PV**
- **Les accords de partenariat**
- **La conformité des délais réglementaires**
- **Les activités opérationnelles de PV**
- **La sécurité d'emploi des spécialités commercialisées**
- **Les constats des inspections précédentes**

## ❑ QUESTIONNAIRE : EXEMPLE

### 2- Informations relatives à l'évaluation des partenaires (évaluation préalable à un audit)

PARTIE 2 : EVALUATION DES PARTENAIRES	Score [min 0 - max 45]	Coefficient de Pondération
9.4 : Evaluation des partenariats actifs de distribution en Europe		<p><b><u>Evaluation des partenaires actifs dans les 3 ans</u></b></p> <p>10 : si 25 % de partenaires 5 : si 50 % de partenaires 3 : si 75 % de partenaires 1 : si 100 % de partenaires</p>
9.5 : Evaluation des partenariats actifs de distribution Hors Europe		<p><b><u>Aucune évaluation de la totalité des partenaires</u></b></p> <p>15</p>
9.6 : Evaluation des partenariats actifs, en Europe, de license-in, de license-out, de co-promotion		<p><b><u>Pas d'accords de partenariat</u></b></p> <p>0</p>
	Score :	



## Au final : détermination d'un score de risque

- Le coefficient de pondération doit être renseigné pour chaque question
- Le score de risque total est la somme des scores de chacune des sections
  - Score de risque total minimum : 0
  - Score de risque total maximum : 710

**Score de risque total = somme des scores des sections 2 à 13**  
**SCORE DE RISQUE FINAL = Valeur du score de risque total x 100**

---

**710**

**↳ en cas d'absence de réponse au questionnaire, le score de risque final MAXIMUM de 710 est attribué par défaut.**



## Présentation de la démarche

- ◆ **Benchmarking** des pratiques des autorités européennes ;
- ◆ **Présentation de la** démarche dans plusieurs réunions du GT surveillance
- ◆ **Phase pilote** de test réalisée au premier trimestre 2017, avec la participation d'un échantillon de laboratoires volontaires ;
- ◆ Mise en œuvre de l'**exercice réel** au troisième trimestre 2017, selon:
  - ❖ 12 juin 2017 : envoi du questionnaire et du guide de remplissage, à l'ensemble des structures menant des activités de PV en France;
  - ❖ 31 juillet 2017 : date butoir pour l'envoi en retour à l'ANSM, des questionnaires complétés.
  - ❖ août-septembre 2017 : revue des données transmises dans les questionnaires.
- ◆ Intégration au dernier trimestre 2017 du score de risque dans la programmation des inspections PV prévues en 2018.
- ◆ Phase d'étalonnage de la méthodologie au premier semestre 2018, sur le terrain.
- ◆ Périodicité : 2 à 3 ans

# Pictogramme femmes enceintes



# Mise en œuvre du pictogramme femmes enceintes

- ◆ Contexte réglementaire et enjeux
- ◆ Modalités pratiques de mise en œuvre et d'information de l'ANSM



## Pictogramme femmes enceintes

*Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits (JORF du 16 avril 2017)*

*Arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits (JORF du 11 mai 2017)*

- Apposition par l'industriel sur le conditionnement extérieur
- Tous médicaments tératogènes ou fœtotoxiques (selon le RCP)
- Toutes procédures d'AMM confondues
- Avant le 17 octobre 2017

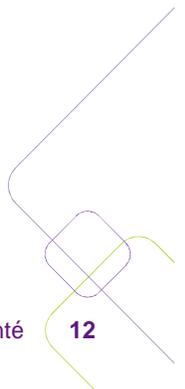
Textes « autoportants » = sous la seule responsabilité des industriels, sans modification des AMM, ni rappel des lots

Information ANSM = envoi des BAT des conditionnements dès que modifiés



## Pictogramme femmes enceintes

- ◆ Principe unique : mention d'un risque tératogène ou foetotoxiques dans le RCP
- ◆ Pas de dérogation prévue pour les médicaments hospitaliers ou ceux destinés aux enfants, hommes ou femmes ménopausées
- ◆ Pas de listes préétablies par l'ANSM, ni de demande d'avis préalable





## Pictogramme femmes enceintes

### ◆ Modalités d'apposition :

- Modèles et dimensions fixés par l'arrêté
- Versions exploitables des images : en cours de mise en ligne sur le site de l'ANSM
- Emplacement recommandé sur une face principale
- AMM centralisées : dans la « blue box » (guideline en cours de mise à jour)
- Sticker ou surimpression possibles à titre transitoire



## Pictogramme femmes enceintes

- ◆ Modalités d'envoi des modèles de conditionnements :
  - 1 exemplaire du BAT de chaque présentation commercialisée (code CIP)
  - Envoi électronique pour les dossiers au format électronique
  - Envoi papier pour les autres dossiers

**Contexte et mode opératoire :**  
**FAQ prochainement publiée sur le site de l'ANSM**

**Modifications d'AMM :  
premier bilan de la phase 2 de la reprise du  
stock**

# Bilan du dispositif au 6 juin :

## Etat des lieux de la Programmation par les firmes

- ◆ **Taux de réponse des titulaires :**
  - 243 répondants /432 titulaires (56 %)
  - Taux de couverture des AMM : 91 %  
soit réponse portant sur 8513 /9309 AMM
- ◆ **Taux de stock déclaré par rapport aux portefeuilles d'AMM :**  
4936 AMM ayant un stock (58 % des AMM)
- ◆ **Nombre de dépôts vs programmation :**
  - **Avril** : 708 / 676 AMM dont 88 dépôts refusés [*nb total – nb de NC redéposés*]
  - **Mai** : 749 / 679 AMM dont 73 refus
  - **Constats :**
    - ❖ dépôts fin de mois : réception de 50 % des dépôts sur les 5 derniers jours
    - ❖ changements de programmation → impact sur existence d'un stock
  - **Au 7 Juin** : 14% des 681 programmations prévues
- ◆ **Taux de désignation des Référents firmes : 55 %** par rapport aux répondants  
→ optimisation des relations de travail et coordination avec l'agence





# Bilan du dispositif au 6 juin :

## Etat des lieux du traitement des dépôts

### ◆ Sur le mois d'AVRIL

- **Quantitatif** : 586 / 620 *[nb de dossiers mocatorisables vs nb de dossiers déposés conformes]*
- **Qualitatif** :
  - ✓ Non-conformité : 145 FS T10 corrigées sur 387 reçues
  - ✓ Refus : 88

### ◆ Sur le mois de MAI

- **Quantitatif** : 410 / 676
- **Qualitatif** :
  - ✓ Non-conformité : 201 FS T10 corrigées ou en cours sur 405 reçues
  - ✓ Refus : 73

### ◆ Publication au 6 juin : 610

- **Mai** : 265
- **Avril** : 325

*[nb d'AMM publiées – sans stock - stock 1 – stock 2]*

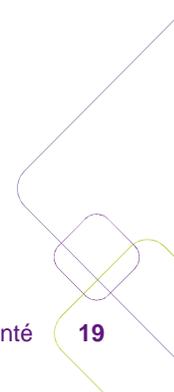


# Bilan du dispositif au 1<sup>er</sup> juin : Dispositif mis sous contrôle

- ◆ **Bilan des 3 premiers mois (début juillet)**
  
- ◆ **Bilans intermédiaires avec le Comité d'interface GT5  
Amélioration + Leem**
  - Capter plus de titulaires
  - Améliorer l'accompagnement du dispositif (principes et modalités)
  - Solutions de coordination entre la Phase 1 et la Phase 2, et les nouveaux flux
  - FAQ
  
- ◆ **Période estivale** 



# ANNEXES





# Les principes du dispositif

Ils reposent sur :

- ◆ **Envoi d'un courrier de l'agence signé du DG :**
  - permettant aux industriels de déposer leur demande de mise à jour de leurs AMM selon des modalités allégées
  - informant que la publication de la mise à jour vaut autorisation
  - conséquences : aucune notification individuelle (excepté pour les refus qui seront motivés)
  
- ◆ Ouverture d'une **période fixe** pour les industriels, au-delà de laquelle plus aucun dépôt ne sera accepté
  
- ◆ **Programmation** préalable
  
- ◆ **Outillage SI** permettant d'identifier par alerte les dossiers à enjeux sanitaires définis selon les règles de gestion initiales du stock
  
- ◆ **Organisation interne concentrée en un lieu**, mobilisant des ressources DMFR, DP, EVAL, SURV, DSI
  
- ◆ **Délais imposés:**
  - de dépôts
  - de publication
  
- ◆ **Tableau de bord de suivi ad-hoc / dispositif de contrôle avec Leem**

# Rappel du Périmètre des demandes de mises à jour

Modifications d'AMM et renouvellement:

- ◆ enregistrés en procédure nationale
- ◆ non notifiés dans les délais réglementaires

Sont exclues :

- extensions d'AMM
- nouvelles AMM
- AMM européennes (→ stock couvert par les engagements de conformité des traductions)

## **Rappels Délais réglementaires:**

Demandes de modifications d'AMM **non notifiées** dans les délais réglementaires (à la date du dépôt – dates glissantes)

- Type IA > 30 jours après date de réception agence
- Type IB > 30 jours (après J0 ou pour les demandes antérieures à 2013 après date de réception agence)
- Type II > 60 jours (après J0 ou pour les demandes antérieures à 2013 après date de réception agence)

Demandes de renouvellement d'AMM **non notifiées** dans les délais réglementaires : > 9 mois (à la date du dépôt – dates glissantes)

# Le plan de déploiement (1/2)

## ◆ Période :

**Démarrage au 1<sup>er</sup> avril 2017 (À partir du courrier agence)**

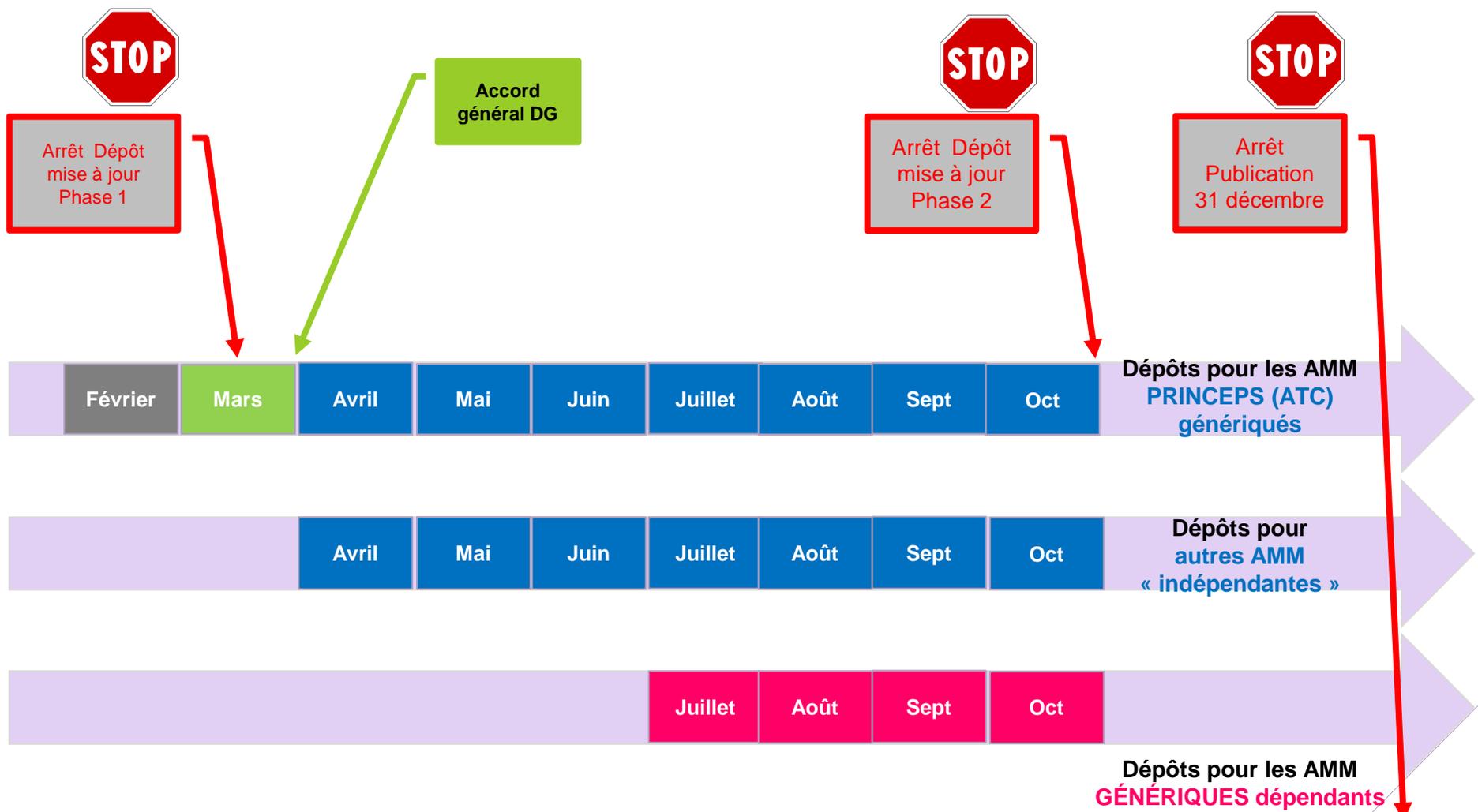
- Ensemble du dispositif : du 1<sup>er</sup> avril au 31 décembre 2017
- Dépôts titulaires : du 1<sup>er</sup> avril au 31 octobre 2017

## ◆ Programmation :

- AMM princeps (génériques) : programmation **par code ATC** → *AMM génériques dépendantes de ces princeps : dans le mois de leur publication*
- Autres AMM (pas de génériques ou génériques déjà à jour en clinique) : programmation **libre** avec volume plafond

## ◆ **Suivi** du respect de la programmation par les titulaires à 3 mois (en coordination avec le Leem)

# Le plan de déploiement (2/2)



**PUBLICATION DES ANNEXES (décalage 1 mois)**

- Publication d'une liste d'AMM MAJ sur site agence tous les mois
  - Publication des annexes sur BDM/RSP tous les mois
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

# Modalités de dépôts

## Règles à observer pendant la phase 2 de demande de mise à jour:

- ◆ Ne pas redéposer une demande qui a déjà été déposée pendant la phase 1 (et non encore notifiée)
  - Arrêt des dépôts de demandes de mise à jour en phase 1 (en vigueur depuis le 6 mars)
  - Notification de la majorité des dépôts de la phase 1 avant le 1<sup>er</sup> avril et pour ceux en cours de traitement (phase contradictoire → juin)
- ◆ Ne **pas déposer de nouvelle demande de modification** avant que la MAJ n'ait été publiée sur BDM / RSP / Site agence (sauf urgence)
- ◆ Chaque titulaire devra désigner un « **référént** » :
  - ◆ Il sera le point de contact unique pour l'ANSM (préciser son Nom, N° de tel et courriel)
  - ◆ Il doit être informé du dispositif
  - ◆ Il doit connaître la liste de questions possibles (à préciser par ANSM - ex : existence d'une évaluation européenne sur le dossier)
  - ◆ 48h de délai de réponse

# Planning des actions : en synthèse

## ◆ Réalisé :

- ✓ Arrêt des dépôts / industriels « phase 1 » : 6 mars
- ✓ Échanges sur la programmation et les modalités de la « phase 2 » avec les industriels : le 9/3 (retour attendu : le 31/3)
- ✓ Communication des modalités pratiques de dépôts (Leem/site agence)
- ✓ FAQ créée

## ◆ Avant le lancement, reste à faire :

- ✓ Proposition de programmation pour les industriels : envoyée
  - Réception des programmations (en cours / relance à prévoir)
  - Après recensement des besoins de mise à jour, la liste des AMM à jour sera publiée avant démarrage de l'opération

## ◆ Lancement:

- Envoi courrier Agence : le 31 mars
- Publication d'une liste d'AMM MAJ sur site agence tous les mois
- Publication des annexes sur BDM/RSP tous les mois

## ◆ Point de contrôle en coordination avec le Leem : début juin

# **Mutualisation des documents et mesures additionnelles de réductions des risques**



## Point d'étape

Demande de l'ANSM : GT Surveillance du 12/11/15

◆ Réunion du GT *ad hoc* :

● 31.03.2016

● 30.06.2016

◆ Comité d'interface 11 juillet 2016

Envoi du projet de convention par les industriels : 28.11.2016

◆ Retour aux industriels : 28.04.2017

◆ Commentaires des industriels : 06.06.2017

◆ GT *ad hoc* : 08.06.2017



## 2 SITUATIONS

- ◆ 1<sup>er</sup> cas : Mise en place de MARR pour plusieurs spécialités commercialisées et plusieurs titulaires d'AMM  
par exemple suite à un arbitrage européen
- ◆ 2<sup>ème</sup> cas : Mutualisation de MARR lors de la commercialisation de génériques

# 1<sup>er</sup> cas : MARR pour plusieurs spécialités commercialisées et plusieurs titulaires d'AMM

L'ANSM informe tous les titulaires concernés (copie Leem et Gemme) de la demande de mutualisation de MARR et de diffusion commune.

15  
jours

Leem et Gemme désignent 2 laboratoires coordinateurs (princeps et génériques) et informe l'ANSM de celui qui sera son point de contact (interlocuteur unique de l'ANSM)

45  
jours  
max

Le laboratoire point de contact envoie à l'ANSM les projets de documents maquetés et le plan de communication

L'ANSM assure une recevabilité sous 15 jours et précise le calendrier d'évaluation.

L'ANSM évalue les documents et transmet ses corrections au laboratoire contact

60  
jours  
max

Les documents validés par l'ANSM sont maquetés et imprimés.

Le laboratoire point de contact adresse à l'ANSM la version définitive des documents

+/-  
30  
jours

A la date prévue, les laboratoires diffusent les documents aux professionnels de santé et sur leur site internet selon le plan de communication validé

L'ANSM publie les documents sur son site internet

## ◆ 2<sup>ème</sup> cas : Mutualisation de MARR lors de la commercialisation de génériques

L'ANSM informe le labo princeps par courrier de la délivrance d'une AMM générique et demande la mise à jour de la maquette des documents  
→ préciser existence de génériques et ne plus citer de nom de marque, suppression des logos, renvoi à la base de données Médicament.gouv

Sous  
30 jours

L'ANSM reçoit les maquettes actualisées

Un ou des laboratoires génériques informent l'ANSM de leur intention de commercialiser

Commercialisation  
du premier générique

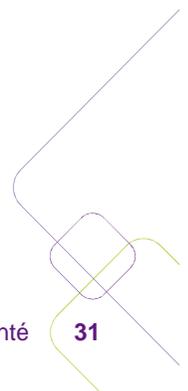
Publication des nouvelles maquettes sur le site de l'ANSM

Tous les titulaires d'AMM utilise(nt) les maquettes publiées sur le site de l'ANSM



## Points actés

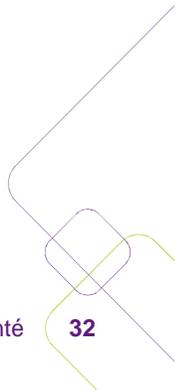
- Participation de l'AFIPA
- Extension de la convention à toute diffusion de MARR (y compris si un seul titulaire d'AMM)
- Diffusion papier attendue pour les nouveaux documents ou nouvelle information de sécurité. Dématérialisation privilégiée dans les autres cas.
- Possibilité de raccourcir les délais selon l'urgence du dossier
- Introduction de la notion de mesure d'impact mutualisée (si la mise en place d'une étude est demandée et selon faisabilité et objectifs)
- Dérogation sur demande motivée
- Convention renouvelable par avenant tous les 3 ans (pas de renouvellement tacite)





# Prochaines étapes

- ◆ Signature de la convention
- ◆ Mise à jour des modalités de soumission des MARR (avis aux demandeurs publiés sur le site de l'ANSM)
- ◆ Mise en œuvre de la convention : 1<sup>er</sup> octobre 2017 ?
- ◆ Mise en place de la commission de suivi

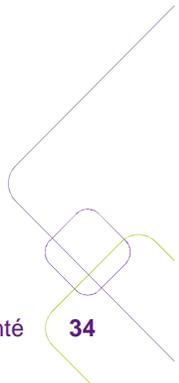


# Bilan sur les sanctions financières



## Bilan 2016

- ◆ Depuis la mise en œuvre du dispositif fin 2015 jusque fin 2016 :
  - ➔ 17 procédures de sanctions financières ont été initiées.
    - 6 Sanctions financières prononcées dont 1 assortie d'une astreinte (dont 3 prononcées en 2017)
    - 7 Rappels à la loi (sans sanction) dont 2 à l'issue d'une procédure de clémence
    - 4 en cours d'instruction
  
- ◆ 2017 : 9 procédures de sanctions financières ont été initiées



# Bilan 2016

## ◆ Ventilation des procédures par secteur

Secteur	Nombre de procédures	Domaine d'activité
<b>Dispositif médical</b>	9	Publicité
	4	Mise sur le marché
	1	Matéριοvigilance
<i>Total Dispositif médical</i>	<b>14</b>	
<b>Etablissement pharmaceutique</b>	2	Bonnes pratiques de distribution
	1	Obligations de service public
<i>Total Etablissement pharmaceutique</i>	<b>3</b>	
<b>Médicament</b>	0	
<i>Total Médicament</i>	<b>0</b>	

Tableau 1 : Ventilation des procédures par secteur

## ◆ Ventilation des procédures par type d'entreprise concernée

Année	Total des procédures	micro entreprise*	PME**	grande entreprise***
2016	17	4	11	2
2017				

Tableau 3 : Ventilation des entreprises concernées

\* Micro-entreprise : CA < 2 millions d'euros et <10 employés

\*\* Petites et moyennes entreprises : CA <50 millions d'euros et < 250 employés

\*\*\* Grande entreprise : CA > 50 millions d'euros de CA et > 250 employés

# Bilan 2016

## ◆ Sanctions prononcées en 2016

N° décision	Sanctions	% CA
2015A01	315€	5%*
2015A04	14 378€	6%*
2016A03	43 409€	1.15%**

Tableau 7 : Sanctions financières prononcées en 2016

\* montant établi sur la base de 10 % du CA HT de la société

\*\* montant établi sur la base de 30 % du CA HT du ou des produit(s) concernés

## ◆ Bilan des recours

	2016	2017	2018
Nombre de décision de sanction financière	3		
Nombre de recours gracieux	2		
Nombre de recours contentieux	1		
Taux de recours contentieux en %	33 %		

Tableau 10 : Taux de recours

## ◆ Montée en charge progressive :

- Publicité des décisions est un élément majeur
- Vertu pédagogique

## **Questions diverses**

- **Point d'avancement des recommandations de l'ANSM sur les noms de marques et les conditionnements des médicaments**

# Merci de votre attention

## **Avertissement**

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

## **Warning**

- Link of interest : employee of ANSM (State operator)
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.