

Numéro unique de document : CI MED 2018-02

Date document

Direction : DAJR

Personne en charge : Carole Le Saulnier

**Comité d'interface ANSM / Organisations professionnelles
représentatives des Industries du Médicament –2018-02
Séance du vendredi 1^{er} juin 2018 à partir de 12h30 – salle A011**

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Dominique MARTIN	Directeur Général - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MAISON	Directeur de la surveillance - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Arnaud DE VERDELHAN	Réfèrent information/Publicité, direction de la surveillance - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elodie CHAPEL	Directrice de l'Evaluation - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bernard CELLI	Directeur de l'inspection - 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"/>
Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL	Directrice générale adjointe chargée des opérations - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guillaume RENAUD	Directeur adjoint DI - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Julie CAVALIER	Cheffe pôle réglementaire DAJR - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rose-Marie TUNIER	Chef pôle information des professionnels et du public - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Tiphaine CANARELLI	Chef du pôle information des professionnels et du public - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie LORENCE	Réfèrent ATU direction de l'évaluation ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thomas BOREL	Directeur affaires scientifiques LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie MULLER	Directeur médical VIIV HC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marianne BARDANT	Directeur juridique LEEM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie GAUTHIER-DASSENOY	PR, Directeur exécutif affaires pharmaceutiques NOVARTIS PHARMA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie GOULEMOT	Directeur des affaires réglementaires pharmacien responsable ROCHE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe TCHENG	Sanofi - Prdt commission des affaires scientifiques LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine BOURRIENNE BAUTISTA	Délégué général GEMME	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean ZETLAOUI	Directeur exécutif des affaires scientifiques NOVARTIS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe LAMOUREUX	Directeur général LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Daphnée LECOMTE-SOMAGGIO	Délégué général AFIPA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie LE MEUR	Directeur affaires pharmaceutiques pharmacien responsable SANOFI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick TURLIER	Pharmacien Responsable Glaxo Wellcome Production	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Noms des Intervenants/invités			
Fabrice MEILLIER	Directeur Aff. Regl – LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mathilde GEYNET	Evaluatrice pôle Regl – DAJR – ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aude VIDAL	Juriste pôle Juridique – DAJR - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pierre DEMOLIS	Directeur Adjoint – DSSE - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline MOUNIER	Directrice adjointe de la surveillance – ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saïd IOUGHLISSEN	Evaluateur DS – ANSM		
Anne Sylvie BRUNEL	SHIRE		

I- Politique Européenne de l'ANSM et positionnement de l'Agence sur les dossiers gérés par le Royaume Uni dans le cadre du Brexit

Dans le cadre du Brexit et de la période transitoire, une réorganisation des activités sur le plan européen est nécessaire.

Le Royaume Uni quittera l'Union européenne le 29 mars 2019 et l'enjeu est important en pratique, puisque les anglais ont environ 20% de l'activité européenne en tant que rapporteur. Il y a donc un enjeu important pour la France au plan européen.

L'EMA et les agences ont travaillé dans le cas du pire scénario : comment répartir les dossiers pour lesquels le Royaume Uni agit en tant que rapporteur ainsi que les futurs dossiers (que le Royaume Uni ne prendra plus).

Pour les procédures centralisées, l'EMA a mis en place une procédure de réattribution des dossiers. Les pays ont été interrogés sur les ressources et leurs capacités à prendre plus de dossiers. Les dossiers pour lesquels le Royaume Uni est actuellement rapporteur ont été proposés par l'EMA aux autres Etats membres ; l'EMA a désigné des pays « cibles ».

La France a accepté la quasi-totalité des dossiers qui lui ont été proposés dès le premier tour.

Pour les procédures centralisées, dans le cadre du Brexit, l'ANSM a obtenu 10 postes temporaires supplémentaires, pour lesquels il faudra démontrer qu'ils sont effectivement nécessaires à l'augmentation de la charge de travail et de l'augmentation de l'activité européenne et qu'ils génèrent des ressources à même de compenser les frais liés à leur recrutement. Le modèle économique mis en place pour ce système et le recrutement des personnes sont en cours.

A ce stade, la stratégie européenne définie à l'Agence déjà présentée aux industriels et à l'EMA, avec une répartition des priorités par aires thérapeutiques, reste d'actualité. Elle est toujours en lien avec les axes de recherches stratégiques en France. Elle fera peut-être l'objet d'une révision en fonction de l'évolution de l'activité européenne en France d'ici un an, elle pourrait tenir compte des aspects et des enjeux économiques (l'attractivité européenne doit être soutenable).

Pour les dossiers en procédures en MRP/DCP, la répartition des dossiers pour lesquels le Royaume Uni est Etat membre de référence est suivie par le CMDh. A ce stade, la charge de travail liée à ces procédures doit encore être expertisée précisément. Toutefois l'ANSM envisage également d'être davantage présente sur ces procédures à moyen terme.

Concernant les questions plus pratiques liées aux changements liés au Brexit, si nécessaire, une réunion avec les représentants des industriels pourra avoir lieu à la rentrée. De même, une adresse e-mail dédiée pour ces questions pourrait être créée. Afin de définir plus précisément le besoin, les industriels transmettront à l'agence la liste des questions les plus fréquemment soulevées par les titulaires d'AMM. Si nécessaire, en fonction des attentes spécifiques des titulaires français, un document questions/réponses pourra être élaboré.

II- Présentation du plan essais cliniques de l'ANSM (Cf. présentation)

L'Agence a mis en place un plan d'action pour optimiser le traitement des essais cliniques.

Ce plan permet notamment d'améliorer les délais de traitement et de renforcer l'expertise de l'Agence et sa participation aux groupes de travail européens tels que le CTFG et le groupe de travail ad-hoc de la Commission européenne. Ce plan a été mis en place dans le cadre des travaux du CSIS, et les discussions ont lieu en collaboration avec les représentants des industriels.

Concernant les essais cliniques en oncologie et les essais précoces :

L'arrivée d'un conseiller scientifique dans la direction ONCOH (N. Albin) permet de renforcer l'expertise de l'Agence dans ce domaine et un plan de réduction des délais pour les essais en oncologie a été mis en place.

L'Agence a également créé une cellule dédiée aux essais précoces auprès de la Direction des politiques d'autorisation et d'innovation (DPAI) depuis mi-décembre 2017. Sur la période allant de mi-décembre 2017 à mi-mars 2018, une augmentation de 55% des dépôts de dossiers d'essais précoces par rapport à la même période de l'année précédente a été constatée, démontrant que la confiance des promoteurs est renouvelée.

En 2018, un projet global d'optimisation du processus essais cliniques tous produits, toutes phases a été lancé. L'expertise est renforcée notamment par l'arrivée du conseiller médical S. Vignot auprès de la DPAI qui participe au Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) et à l'ad hoc expert group de la Commission européenne pour renforcer l'action de l'Agence au niveau européen.

Des mesures immédiates de réduction des délais ont été mises en place, notamment grâce à la simplification administrative et à la dématérialisation des échanges mais aussi au renforcement du pilotage des procédures d'essais cliniques.

L'objectif de l'Agence française est d'adapter l'organisation en vue d'atteindre un délai de 45 jours pour une autorisation d'essais cliniques (AEC) pour les médicaments et les dispositifs médicaux fin 2018 (délais inférieurs à ceux requis par le code de la santé publique). Une importance est accordée à l'évolution de la méthode de travail pour parvenir à des délais de traitement acceptables. La notification des courriers intermédiaires dans la langue du protocole est également en cours de mise en œuvre.

Pour certains essais cliniques innovants ou pour lesquels un besoin médical est non couvert (enjeu patient) et/ou pour lesquels la molécule est connue de l'ANSM, un projet de circuit court (« fast-track ») est en cours de mise en œuvre.

Un travail est en cours sur l'amélioration de la qualité des dossiers soumis par les promoteurs. Grâce à un état des lieux des questions soulevées de façon récurrente. Ceci évitera des étapes de questions et des potentiels délais supplémentaires.

Dans le cadre de l'entrée en vigueur du règlement européen relatif aux essais cliniques, une stratégie européenne devra être développée (repositionnement stratégique). Des interactions avec les CPP seront nécessaires sur le sujet.

Enfin, l'Agence participe aux travaux sur la performance de la recherche clinique. Une nouvelle adresse e-mail dédiée pour les questions posées par les promoteurs est mise en place : questions.clinicaltrials@ansm.sante.fr.

L'ANSM prévoit une communication et une valorisation sur les travaux réalisés et sur ce plan d'action global. Celle-ci devrait intervenir fin 2018.

Les industriels informent l'Agence d'une problématique relative à l'évaluation des protocoles complexes des essais cliniques en cancérologie. Un groupe de travail sera créé avec la participation de l'Agence, la HAS et l'INCA.

Les industriels soulignent la bonne collaboration avec les équipes de la DPAI dans le cadre du projet. La coordination du travail avec les CPP est encore primordiale.

III- Ruptures d'approvisionnement : Présentation du bilan à un an des plans de gestion des pénuries (Cf. présentation)

Pour rappel, le décret du 20 juillet 2017 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments :

- fixe notamment les critères permettant d'identifier les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) : *médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie ;*
- prévoit pour les laboratoires la mise en place de Plans de gestion des pénuries (PGP) pour certains MITM et l'information de l'ANSM.

Le PGP correspond à l'ensemble des mesures spécifiques préventives ou correctives permettant d'anticiper ou de minimiser les conséquences d'une éventuelle rupture de stock de MITM.

Les PGP sont élaborés par les industriels, basés sur l'analyse de risque liée au cycle de fabrication et de distribution du médicament ; ils sont tenus à disposition de l'Agence et doivent être fournis sur demande.

Un travail d'analyse d'une vingtaine de PGP que les industriels ont transmis à la demande de l'Agence a été réalisé et les résultats ont été discutés lors du groupe de travail du CI.

Il a globalement été mis en évidence plusieurs types d'approches conduisant à des PGP différents sur le fond et sur la forme avec notamment une confusion entre l'analyse permettant de déterminer la nécessité d'élaborer un PGP et le PGP lui-même (un ou 2 documents).

Les critères généralement pris en compte sont les suivants :

- l'impact patient ;
- la population concernée (attention particulière pour la pédiatrie par exemple) ;
- les alternatives disponibles (même DCI ou même classe thérapeutique) ;
- l'historique des ruptures ;
- le nombre d'acteurs sur le marché ;
- les parts de marché ;
- le nombre de sites enregistrés pour la fabrication de la substance active et du produit fini ;
- la notion de surveillance des stocks.

Les points suivants ont été identifiés :

- l'analyse de risque production / probabilité d'une rupture n'est pas toujours assez complète : les analyses de risques ne sont pas assez détaillées ou très succinctes, les différents sites et leur localisation ne sont pas toujours précisés et le transport est rarement évoqué (production hors Europe) ;
- les mesures mises en place pour limiter ce risque ne sont pas toujours explicitées au regard du risque identifié, ce qui est un facteur limitant pour l'analyse par l'Agence ;
- les stocks de sécurité et les stocks d'alerte ne semblent pas toujours cohérents par rapport au cycle de production et aux fragilités de la production ;
- les informations relatives à la durée du cycle de production ne sont pas toujours présentes.

D'autres travaux sont encore à mener en collaboration avec les industriels :

- rendre plus pratique et précis le guideline relatif aux PGP
- envisager un format unique du PGP
- clarifier quels médicaments doivent faire l'objet d'un PGP et quels médicaments doivent faire l'objet de déclaration des signalements de rupture à l'ANSM (MITM /MITM sous PGP) ;
- analyser les causes des ruptures de stock ;
- analyse plus systématique des PGP par l'ANSM : en cas de rupture/tension d'approvisionnement ; ceci permettra aussi d'anticiper et de déterminer les produits à risque de ruptures et leurs modalités de suivi.

La direction de la Surveillance a analysé les signalements de ruptures entre 2014 et 2018. Cette analyse montre la répartition par aires thérapeutiques suivante : les 3 aires les plus touchées sont les anti-infectieux, les médicaments du système nerveux et les médicaments antinéoplasiques. La répartition n'est pas très différente d'une année à l'autre entre ces 3 grandes classes.

Une réunion avec les 5 laboratoires qui ont présenté le plus de signalements en 2017 sera organisée avant l'été. Ceci permettra de clarifier les interfaces avec les laboratoires concernés et de clarifier les rôles et actions des laboratoires au regard des actions menées par l'Agence et voir si des adaptations sont nécessaires en fonction des produits.

Une surveillance de la couverture des besoins en certains MTIM à haut risque sera mise en place en collaboration avec les laboratoires ; cela permettra d'identifier les produits, le besoin médical, le nombre d'acteurs, l'historique des difficultés d'approvisionnement et de travailler sur l'analyse de risques des industriels et la mise en place d'un outil de suivi régulier des stocks sous la responsabilité des laboratoires concernés.

Enfin, l'information et la communication sur les ruptures de stocks devra être améliorée.

Compte-tenu de l'augmentation substantielle des risques de ruptures ou ruptures de stock, mettant gravement en difficultés les patients et les professionnels de santé, l'Agence indique que lorsque les obligations légales ne seront pas respectées par les laboratoires, des sanctions financières pourront être décidées.

Les industriels indiquent que des travaux sont en cours au sein de leurs organisations représentatives afin d'améliorer notamment la communication en cas de ruptures ; un retour sur ces travaux sera prochainement fait à l'Agence. Par ailleurs, les industriels informent l'agence que des discussions dans le cadre du CSIS sont en cours compte tenu du lien entre production délocalisée/prix du médicament en France et garantie de l'approvisionnement.

IV – Bilan 2017 des sanctions financières (Cf. présentation)

Depuis la mise en œuvre du dispositif fin 2015 et jusqu'à fin 2017, 31 procédures de sanctions financières ont été initiées.

Pour l'année 2017, 14 nouvelles procédures ont été initiées.

Par rapport à l'année 2016 : les procédures finalisées en 2017 ont concerné autant le domaine des dispositifs médicaux que celui des médicaments. En matière de médicament, les nouvelles procédures concernent pour l'essentiel les manquements aux règles de publicité. Le type et le nombre de sanction concernant les établissements pharmaceutiques demeurent stables et de nouvelles procédures ont concernées cette année les manquements aux obligations de service public commis par les grossistes répartiteurs.

Les petites et moyennes entreprises (PME) et les grandes entreprises sont les principaux acteurs concernés par des procédures de sanction financière. Ce constat s'explique principalement du fait de l'augmentation significative des procédures en matière de publicité en faveur des médicaments, dont le tissu industriel est pour l'essentiel constitué de ce type d'entreprises.

8 sanctions financières ont été prononcées en 2017, pour un montant total d'environ 530 000 euros. Enfin, 2 recours ont été introduits en 2017 et depuis l'introduction du dispositif de sanction en 2015, 3 affaires sont pendantes devant les juridictions.

Le LEEM propose de diffuser ce bilan à ses adhérents afin d'attirer leurs attention sur les écarts les plus fréquents et les actions préventives à mettre en place.

L'ANSM confirme que le dispositif est un outil pédagogique utile pour l'amélioration des pratiques ; il sera donc déployé en tant que de besoin, avec une attention particulière concernant les manquements observés en matière de communication en cas d'arrêt de commercialisation/rupture de stocks ou concernant la mise en place de solutions correctives par les laboratoires.

V – Questions diverses – Conditionnements multi-Etats et sérialisation

Dans le cadre de la sérialisation et du numéro d'identifiant unique qui devra être apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments à compter du 9 février 2019, les industriels interrogent l'Agence sur le code produit qui devra être utilisé pour les conditionnements destinés à être commercialisés dans plusieurs Etats membres de l'UE.

A ce jour, un système est prévu pour la génération du numéro et l'ensemble du suivi par les différents acteurs de la chaîne du médicament. Toutefois, l'utilisation d'un code produit qui pourrait être utilisé dans plusieurs Etats membres de l'Union européenne (code GTIN) fait l'objet de discussion dans différents groupes de travail.

Il est prévu que ce sujet soit rediscuté avec la direction de l'Inspection qui participe aux différents groupes de travail. Les industriels transmettront une note spécifiant les difficultés rencontrées.

L'ANSM indique toutefois qu'il existe déjà des groupes de travail et des discussions en cours entre les autorités sanitaires (DGS et ANSM), FRANCE-MVO, en charge de la mise en place, et les parties prenantes de la chaîne pharmaceutique : les observations peuvent être adressées conjointement aux autorités sanitaires et à FRANCE-MVO.

La prochaine réunion du CI aura lieu le 5 octobre 2018.