

Numéro unique de document : CI MED 2020-02

Date document

Direction : DAJR

Personne en charge : Carole Le Saulnier

**Comité d'interface ANSM / organisations professionnelles
représentatives des industries du Médicaments – 2020-02
Séance du vendredi 16 octobre 2020 à 14h00 (par téléconférence)**

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"/>
Céline MOUNIER	Directrice de la surveillance - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elodie CHAPEL	Directrice des politiques d'autorisation et d'innovation - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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	Chef du centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie LORENCE	Référent ATU Direction des politiques d'autorisation et d'innovation - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marianne BARDANT	Directeur des affaires juridiques - LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Michel BEHIER	Directeur Médical - CELGENE	<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	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie LAUGEL -	Directeur des Affaires Réglementaires - PFIZER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie LE MEUR	Directeur affaires pharmaceutiques pharmacien responsable - SANOFI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie MULLER	Vice-Présidente, Directeur Médical - GSK	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine BOURIENNE BAUTISTA	Déléguée générale - GEMME	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luc BESANCON	Délégué général - AFIPA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervenants/invités			
Anne CARPENTIER	Directrice Affaires Pharmaceutiques - LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mehdi BENKEBIL	Directeur adjoint de la Surveillance - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mathilde GEYNET	Evaluatrice pôle Réglementaire – DAJR – ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marc MARTIN	Directeur adjoint des politiques d'autorisation et d'innovation - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

En préambule, les industriels précisent qu'ils sont attentifs à l'article 38 du PLFSS pour 2021 relatif à l'accès précoce et l'accès compassionnel (ATU et RTU). Une discussion avec le ministère chargé de la santé est actuellement en cours sur ce texte qui prévoit des clarifications et des simplifications mais dont la mise en œuvre sera un point délicat à suivre.

L'Agence précise que le travail est déjà en cours avec la HAS et que des propositions réglementaires et procédurales seront faites au ministère en vue notamment de réduire les délais d'autorisation des produits innovants pour des besoins thérapeutiques non couverts en vue de leur mise à disposition aux patients et professionnels de santé.

I – Point COVID

- **Point spécifique recherche clinique COVID**

Compte-tenu de la situation sanitaire actuelle, les industriels interrogent l'Agence sur d'éventuelles recommandations (comme lors de la première phase de l'état d'urgence sanitaire) pour les essais cliniques, telles que le monitoring à distance ou encore la possibilité de disposer des traitements à domicile pour les participants.

A ce stade, les industriels sont invités à faire remonter à l'Agence les besoins de mettre à jour les recommandations existantes. Les travaux sont en cours avec le ministère (mission Rossignol). Le sujet des essais cliniques à domicile est un sujet important pour l'Agence ; il faut réussir à les développer de même que les potentiels essais cliniques dans les EHPAD, dans l'objectif d'améliorer l'accès et l'efficacité des essais.

Suite à ce rapport, une instance a été mise en place pour la coordination des essais académiques (CAPNET). L'Agence participe aux discussions. Les industriels proposent également de participer à la coordination.

L'Agence est également très impliquée concernant les vaccins, autant dans les essais cliniques que dans les demandes d'AMM en cours. L'ANSM sera également très impliquée dans la surveillance de la vaccination lorsque celle-ci sera mise en place sur le territoire. Quelle sera l'acceptabilité ? Ce sera un enjeu important de 2021 pour l'Agence.

De leur côté, les industriels indiquent être très impliqués dans l'organisation matérielle de la campagne vaccinale qui est aussi un enjeu. Il faut qu'elle puisse être la plus fluide possible. L'Agence indique avoir fait remonter des préoccupations sur les dispositifs médicaux (seringues notamment) qui seront nécessaires pour l'administration du vaccin, en vue d'anticiper une potentielle tension d'approvisionnement pour ces dispositifs.

- **Bilan dématérialisation des échanges, fonctionnement pendant l'état d'urgence et perspectives**

L'objectif pour l'Agence est de continuer à fonctionner le plus possible de façon dématérialisée et d'éviter de revenir à une situation antérieure.

A cet effet, l'Agence travaille actuellement sur la mise en place de la signature électronique et sa sécurisation, en prenant en compte l'ensemble des obligations réglementaires existantes (notamment en termes de légalisation des signatures en vue de l'exportation des produits) et des impératifs opérationnels

Sur le sujet de l'information et de la publicité, une réunion spécifique avec la direction de la Surveillance de l'Agence sera organisée sur les spécificités liées au COVID à prendre en compte dans les publicités pharmaceutiques.

Les industriels informent l'Agence que les premiers dépôts en ligne ont été correctement effectués.

Le comité qualité du LEEM a réalisé une enquête sur la dématérialisation, les points suivants en ressortent :

- capacité à télé-opérer (télésurveillance de l'activité pharmaceutique),
- amélioration des échanges avec les autorités via les outils digitaux et nouveaux outils de communication,
- les inspections et les audits réalisés à distance ou « mixte » (en partie en présentiel et en partie à distance).

D'autres éléments sont également relatifs à la dématérialisation, sur lesquels les travaux doivent être poursuivis :

- la signature électronique,
- la soumission de façon dématérialisée (notamment pour les déclarations à l'ANSM, la publicité, les ruptures de stocks et stupéfiants),
- la surveillance des opérations
- l'information aux professionnels de santé,
- la procédure de « fast-track » pour les essais cliniques.

L'Agence rappelle que la procédure d'état des lieux pour les établissements est maintenant dématérialisée (démarche simplifiée).

- **Régulation de l'approvisionnement des établissements de santé en certains médicaments de réanimation**

Le processus de régulation auquel a participé l'Agence durant la première phase de la crise sanitaire s'est terminé le 31 juillet 2020.

A ce jour, la situation reste tendue même si elle est sensiblement différente de celle de la première vague. L'Agence rappelle qu'il est possible d'importer des médicaments, dans un contexte d'urgence, sans exiger de ré-étiquetage à titre exceptionnel afin de faciliter la mise à disposition des médicaments concernés au niveau des établissements de santé.

Il semblerait qu'il existe certaines réticences à l'utilisation de ces médicaments importés (pour lesquels l'étiquetage n'est pas en français), malgré les différentes informations communiquées sur ces produits. Cette situation n'est pas acceptable : il ne faudrait pas qu'elle conduise à la destruction de ces produits, à la suite de leur péremption.

Le LEEM et le GEMME indiquent ne pas détenir d'information précise sur ce point.

Le LEEM a identifié l'intérêt pour les professionnels de santé hospitaliers des tableaux de correspondance pour l'utilisation des produits importés notamment en cas de différence de conditionnements.

Au niveau du suivi des stocks, le système de « la boucle de réa » mise en place par le ministère permet de s'adapter en temps réel aux produits utilisés et aux posologies utilisées. Il est ainsi possible d'effectuer un suivi précis sur ces produits.

II- Recherche clinique : présentation des résultats de l'enquête du LEEM (Cf. présentation)

L'enquête menée en 2020 est la dixième enquête rétrospective qui se déroule en deux parties, le positionnement de la France dans la recherche clinique mondiale (721 essais industriels en France et 225 promoteurs) et l'organisation de la recherche clinique en France (378 essais industriels analysés et 25 promoteurs).

L'Europe regroupe 44% des études et la France occupe la 4^e position derrière l'Espagne.

Les essais cliniques en phase précoce sont un enjeu majeur, pour ceux-ci la France occupe le 5^e rang en Europe. L'objectif est de favoriser la participation de la France aux essais de phase précoce initiés en Europe.

956 essais ont été réalisés dans les 3 principaux pays européens, mais ils n'associent pas la France. Cela reste une priorité dans le champ d'action des industriels.

Selon les aires thérapeutiques, l'oncologie occupe la 2^e place ; dans ce domaine la compétition est importante. L'oncologie représente la moitié de l'activité en France et les maladies rares restent un domaine important. Les industriels souhaitent aussi rester engagés sur la pédiatrie.

En ce qui concerne les délais, l'Agence doit rendre son avis en 60 jours maximum. Une amélioration est notée depuis 2018 puisqu'actuellement 87% des avis sont rendus en 41 jours en moyenne. En revanche, pour les CPP, seuls 33% des avis sont rendus dans les délais réglementaires.

L'inclusion du premier patient prend en moyenne 204 jours (après autorisation de l'essai) alors que la cible est à 120 jours de l'autorisation, l'objectif étant de rendre la France compétitive sur les délais de démarrage des essais.

Le groupe de travail du LEEM consacré à l'attractivité de la recherche clinique propose donc différents axes de progression :

- attirer les essais de phases précoces sur le territoire en facilitant le parcours des promoteurs,
- démarrer les essais cliniques dans de meilleurs délais en renforçant la coordination entre les acteurs (pour cela il faudra notamment que les CPP et l'Agence aient des moyens adaptés),
- simplifier la conduite des essais en organisant de nouveaux circuits pour les patients (notamment dispensation des traitements à domicile),
- valoriser les nouveaux types d'essais conduits en France.

IL faut effectivement continuer à progresser tout en prenant en compte le nombre de promoteurs académiques qui est sans doute différent en France comparé aux autres pays européens.

La coordination de l'Agence avec les CPP reste un point très important et le sera d'autant plus lorsque le règlement européen relatif aux essais cliniques sera entré en vigueur (un seul avis à rendre). IL a été observé que les CPP ont été en mesure de rendre un avis dans des délais assez courts durant la période COVID, le système peut donc être amélioré.

III- Guichet innovation de l'ANSM (Cf. présentation ANSM)

Ce guichet innovation et orientation (GIO) n'est pas uniquement dédié aux essais cliniques. Il a été construit pour répondre aux difficultés rencontrées dans l'accompagnement des porteurs de projets innovants. Les questions peuvent être complexes et sont relatives à des sujets variés tels que médicaments, dispositifs médicaux, aspects techniques poussés ou encore aspects réglementaires. Cet outil qui renforce la transparence s'inscrit dans le 3ème axe stratégique du nouveau contrat d'objectifs et de performance 2019-2023. Il facilite les démarches pour les porteurs de projet (y compris académiques). Il est ouvert depuis septembre 2020 et accessible via le site de l'ANSM. Il permet :

- de sensibiliser les porteurs de projets aux exigences réglementaires,
- d'accompagner le demandeur sur l'ensemble du projet, notamment la planification, les aspects réglementaires, les données requises et les procédures liées au développement,
- un échange informel entre les experts de l'ANSM et le demandeur.

Son périmètre comprend quatre grands axes : l'accompagnement réglementaire, les avis scientifiques, les réunions de pré-soumission et de façon plus marginale, la présentation de portfolio de développement ;.

Les champs concernés par l'accompagnement réglementaire sont variés, tels que classification/qualification des dispositifs médicaux, classification de la recherche clinique, qualification des produits de santé ou positionnement réglementaire.

Pour les avis scientifiques, il peut s'agir de différents cas selon le type de produits de santé (médicament ou dispositif médical) :

- l'assistance au protocole, la préparation à un avis européen (EMA),
- l'absence de recommandations adaptées ou applicables,

Dans le cas d'un médicament, la demande peut concerner un besoin médical non couvert, une maladie rare, un développement pédiatrique, ou un produit innovant.

Dans le cas d'un dispositif médical, il peut s'agir d'une rupture d'un point de vue technologique ou du cas d'un produit innovant avec un impact clinique fort.

En ce qui concerne les réunions de pré-soumission, elles concernent les essais cliniques (fast-track notamment), les ATU ou accès précoce, les demandes d'AMM ou modifications d'AMM. Ce système permet d'échanger sur les aspects réglementaires et scientifiques en amont de la soumission, d'identifier les points problématiques et d'évaluer la conformité du développement aux préconisations et attentes de l'ANSM.

Le GIO n'a pas vocation à répondre à des questions qui relèvent de la HAS ou du CEPS, mais uniquement celles qui concernent le champ de l'ANSM.

Le Leem souhaite qu'un suivi de la mise en place de ce guichet soit réalisé dans le cadre du groupe d'interface de l'ANSM dédié à la recherche clinique.

IV- Point sur les différentes mesures en cours relatives aux ruptures de stock (PGP, décret, Plate-forme de gestion des stocks) – Cf. présentation

L'élaboration du projet de décret sur les stocks est en cours. Il a été soumis au Conseil d'Etat pour avis, ainsi qu'à la Commission européenne.

Les industriels présentent à l'Agence l'avancée de leurs travaux conjoints LEEM, GEMME et LEMI sur la plate-forme de gestion mutualisée des données de stocks qu'ils ont mise en place. Il s'agit d'une plate-forme sécurisée collective permettant de mutualiser les données de stocks des entreprises via un tiers de confiance dans les situations de tensions affectant plusieurs médicaments indispensables. Elle permet de garantir la confidentialité des données individuelles partagées avec l'Agence et un accès à l'information différencié selon les acteurs, conformément au droit de la concurrence.

La plate-forme permet également d'automatiser la réalisation de tableaux périodiques de suivi et d'évolution des niveaux de stocks consolidés dans l'objectif :

- d'anticiper les actions en cas de tensions d'approvisionnement et fluidifier les échanges entre les laboratoires concernés et l'Agence ;
- de prévenir et gérer l'impact des ruptures sur la prise en charge des patients ;
- de disposer d'une information sur les prévisionnels d'approvisionnement.

Les tableaux de bord peuvent comporter des données individuelles (par laboratoire) ou agrégées (par DCI/dosage). Ces tableaux donnent des informations précises sur différents items :

- état du marché ;
- couverture de stocks à date ;
- simulateur de marché sur la base des données GERS ou Medic'AM ;
- prévisionnels d'approvisionnement en fonction des données GERS ou Medic'AM.

La présentation des tableaux de bord aux équipes de l'ANSM a été faite le 23 septembre 2020.

Afin de finaliser le développement de cette plate-forme, des retours de l'Agence sont attendus.

Une convention cadre ANSM/Organisations professionnelles devra également être mise en place. Elle devra notamment fixer :

- le périmètre d'ouverture d'une session en fonction des objectifs de santé publique (médicament MITM ou sensible en cas de crise sanitaire) ;
- les éléments déclencheurs c'est-à-dire le besoin particulier de santé publique justifiant un suivi temporaire des stocks agrégés, identifié par l'Agence ou par les laboratoires ;
- les conditions de modification des paramètres de suivi selon l'évolution de la situation dans le temps,
- les conditions de fermeture d'une session ;
- les règles d'accès aux données consolidées par les entreprises. Il faut en effet qu'elles soient conformes aux règles du droit national et de l'Union européenne en termes de concurrence.

Ce dispositif sera présenté à la Commission européenne (DGCOMP) afin de recueillir leurs remarques.

Les industriels demandent l'avis et le positionnement de l'Agence sur cette plate-forme eu égard au portail qui est en cours de développement pour les signalements de ruptures.

A ce stade ce nouvel outil est très utile et complémentaire du portail mis en place actuellement (portail de télé-déclaration). La mobilisation des opérateurs pour le développement de cet outil de suivi des stocks sensibles est très appréciée par l'Agence. Les discussions sont à poursuivre.

V- Brexit

L'Agence rappelle aux industriels que la période transitoire prendra fin le 31 décembre 2020. Dans la mesure où la réglementation prévoit notamment que certaines activités relatives aux médicaments ne peuvent être réalisées que dans un Etat membre de l'Union européenne, il est rappelé aux industriels qu'il est de leur responsabilité de procéder aux changements nécessaires, avant le 31 décembre 2020.

L'Agence a publié sur son site internet deux nouveaux avis aux demandeurs sur le sujet du Brexit (relatifs aux essais cliniques et aux AMM) et demande aux organisations professionnelles de les relayer auprès de leurs adhérents afin d'éviter toute difficultés d'approvisionnement en médicaments.

VI- Bilan des travaux des groupes de travail du Comité d'interface

Les industriels interrogent l'Agence sur le calendrier de mise en place du GT d'information sur les produits de santé. Avant de mettre en place ce groupe, une réunion est à prévoir afin de pouvoir définir précisément le cadre de ce GT. L'Agence prendra contact avec les industriels en ce sens.

Il est également demandé quand le GT5 relatif aux processus se réunira. Au vu de la crise sanitaire il n'a pas été possible de réunir ce groupe récemment mais les réunions vont pouvoir reprendre.

VII- Questions diverses

- **Calendrier de mise en œuvre concernant la transparence des données ANSM**

Dans le cadre du projet de l'Agence sur la transparence de ces données, les industriels demandent s'il est possible d'envisager une collaboration Agence/industriels sur ce sujet et notamment pour être certain que le grand public pourra facilement s'approprier les données qui seront à disposition.

La question se pose de la publication des données brutes ou de procéder à une occultation partielle. Dans ce cas faudra-t-il prévoir des résumés ou synthèses compréhensibles par le grand public ?

L'Agence précise que les discussions sont en cours avec la CNIL sur ce sujet L'ANSM rappelle que la transparence des données est un enjeu d'information majeur pour l'Agence mais qui doit se concilier avec le respect de la protection des données personnelles.

Parallèlement à la publication des données, il faut augmenter la transparence sur les modalités d'instruction, les travaux informatiques nécessaires doivent d'abord être lancés sur ce sujet.

- **e-notice : attentes des industriels pour la mise en place d'une phase pilote en France**

Une première réunion d'échange sera organisée prochainement sur ce sujet.