

Numero unique de document : CI MED 2014-01

Date document 05/03/2014

Direction : DAJR

Personne en charge : Carole Le Saulnier

Comité d'interface ANSM / organisations professionnelles

représentatives des industries du Médicament-2014-01

Séance du 21 février 2014 de 10h à 12h en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Dominique MARANINCHI	Directeur Général ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MAISON	Directeur de la surveillance ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Suzanne COTTE	Directrice de la communication et de l'information ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise MANCEL	Référent ATU, direction de l'évaluation ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gaétan RUDANT	Directeur de l'inspection ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Carole LE-SAULNIER	Directrice des affaires juridiques et réglementaires ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
François HEBERT	Directeur général adjoint chargé des opérations ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Henriette CHAIBRIANT	Directrice adjointe DIRCOM ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques MORENAS	Directeur adjoint DI ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie LALAUDE	Chef du pôle réglementaire DAJR ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Cécile DELVAL	Directrice de l'évaluation ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mathilde GEYNET	Evaluateur – pôle réglementaire DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine GAUTIER	Assistante de Direction DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine LASSALE	Directeur affaires scientifiques LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel MALBEZIN	Vice-présidente affaires médicales JANSSEN CILAG	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blandine FAURAN	Directeur juridique LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie GAUTHIER-DASSENOY	Pharmacien responsable, Directeur exécutif affaires pharmaceutiques NOVARTIS VACCINS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie GOULEMOT	Directeur des affaires réglementaires pharmacien responsable ROCHE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel JOLY	Directeur général GILEAD Président de la commission des affaires scientifiques du LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine BOURIENNE BAUTISTA	Délégué général GEMME	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soizic COURCIER	Directeur médical GSK	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe LAMOUREUX	Directeur général LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Daphnée LECOMTE-SOMAGGIO (représentée Par Marie-Laure LACOSTE)	Délégué général AFIPA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie LE MEUR	Directeur affaires pharmaceutiques pharmacien responsable SANOFI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick TURLIER	Directeur qualité GSK	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A titre liminaire, Monsieur Joly, remercie l'Agence pour la qualité des débats et du dialogue au sein du Comité d'interface (CI) et rappelle les attentes très fortes des industriels vis-à-vis de ces réunions en ce qui concerne notamment les délais, la traçabilité et souligne l'importance de la publication du compte-rendu (CR) du CI et de ses groupes de travail.

Les industriels rappellent les délais relatifs aux modifications et aux demandes d'AMM nationales sont en augmentation et restent un important sujet de préoccupation.

Dominique Maraninchi rappelle également les attentes de l'Agence vis-à-vis des travaux menés dans le cadre du CI et précise que la diffusion des CR est importante en terme de traçabilité des discussions.

Il s'interroge sur la baisse importante des demandes d'AMM en procédures nationale et de reconnaissance mutuelle qui a été constatée en 2013 (toutes bases légales confondues y compris s'agissant des médicaments génériques). Dominique Maraninchi souhaite savoir si cette baisse s'est accompagnée d'une augmentation des demandes en procédure centralisée ? Les organisations professionnelles sont sollicitées sur ce point et proposent de réaliser une enquête auprès de leurs adhérents pour tenter d'expliquer ces chiffres.

I – Etat d'avancement et propositions des Groupes de travail associés au Comité d'interface (Cf. présentations sommaires des GT en annexe)

Groupe 1 : Information/communication/publicité

Arnaud de Verdelhan (réfèrent publicité à la direction de la surveillance) présente les travaux de ce groupe et précise que la charte pour la communication et la promotion en faveur des produits de santé est en cours de finalisation et sera disponible courant mars 2014.

Madame Le Meur tient à souligner le bilan positif de ce groupe de travail, notamment sur la qualité des échanges.

Concernant les demandes de visas PM, l'Agence fait part aux représentant des industriels de la nécessité d'une sensibilisation des industriels pour que les soumissions de ces dossiers aient lieu au fil de l'eau durant les périodes de dépôt prévues, permettant ainsi d'éviter au maximum une soumission massive de dossiers le dernier jour de la période.

Exemple pour janvier 2014 : sur 1800 dossiers déposés, 1500 ont été soumis le dernier jour (contre 300 seulement en début de période). Ceci pourrait également conduire à un traitement plus fluide des dossiers et à une réponse plus rapide de l'Agence.

En vue de la planification des périodes de dépôt pour l'année 2015, les industriels dresseront un bilan pour l'année 2014 (qui ne compte que 4 périodes) auprès de professionnels de santé dans la mesure où ils maintiennent leur position sur la nécessité de mettre en place des périodes supplémentaires.

L'Agence suggère de revoir si certaines procédures internes ne pourraient pas être simplifiées (notamment via une dématérialisation des échanges) ce qui permettrait une meilleure gestion des dossiers publicité et une amélioration du délai de notification.

Toutefois, l'Agence précise qu'une soumission des dossiers publicité via le portail européen CESP est techniquement encore trop prématurée et ne peut être envisagée à ce jour.

Groupe 2 : Accès précoce à l'innovation.

Cécile Delval présente les travaux du groupe et précise que la priorité de ce GT est le règlement européen sur les essais cliniques et la mise en place d'une phase pilote. Un sous groupe dédié se réunira à ce sujet (notamment avec la participation de promoteurs institutionnels).

Une actualisation de l'avis aux promoteurs est prévue pour la fin du premier semestre 2014.

Concernant les ATU, l'Agence rappelle aux industriels que l'objectif est de diminuer les demandes d'ATU nominatives (ATUn) au profit de demandes d'ATU de cohorte (ATUc), voire de demandes d'AMM, ceci afin de faciliter la mise à disposition pour les patients.

Les industriels sont invités à prendre contact avec l'ANSM le plus tôt possible dans le cadre des demandes d'ATUc.

Pour les RTU, les questions pharmacovigilance ainsi que les interactions avec la HAS doivent faire l'objet de futures discussions lors du GT.

Le LEEM confirme que la mise en place d'une phase pilote essais cliniques en vue de la mise en place du nouveau règlement est nécessaire et demande que le process avec les CPP puisse également faire partie de la phase pilote. Le LEEM suggère que les CPP puissent participer sur la base du volontariat.

Pour les ATU, le LEEM précise qu'il soutient la position de l'Agence en faveur des ATUc mais que certains aspects pratiques doivent faire l'objet de discussion lors du GT. Il est également suggéré aux industriels de présenter au prochain GT un bilan global sur les ATU avec mise en perspectives des avantages et des inconvénients (ATUn *versus* ATUc).

Concernant les RTU et leur prise en charge, il est confirmé aux industriels qu'ils devront saisir la HAS. Une clarification est attendue de la part de la HAS sur la note de synthèse qui devra être soumise par les industriels dans ce cadre.

Groupe 3 : Renforcement de la sécurité des médicaments post AMM

Arnaud de Verdelhan présente les travaux de ce groupe qui s'est réuni une fois en juin 2013 et dont le compte-rendu va être validé prochainement.

Des discussions sont à prévoir pour les thématiques suivantes : études pharmaco-épidémiologiques, détection automatisée des signaux et bonnes pratiques de pharmacovigilance.

L'Agence propose une fusion de ce groupe avec le groupe 5 sur les ruptures d'approvisionnement et les défauts qualité. Le nouveau groupe sera centré sur la surveillance du marché et le post-AMM.

Groupe 4 : Pratiques industrielles

Jacques Moréas présente les travaux du groupe et précise que les dispositions de l'ordonnance n°2013-1183 du 19 décembre 2013 ainsi que celles du décret n°2014-73 du 30 janvier 2014 relatifs à l'harmonisation des sanctions pénales et financières applicables aux produits de santé sont entrées en vigueur le 1^{er} février 2014.

Concernant les bonnes pratiques :

- les bonnes pratiques de distribution vont être publiées prochainement sur le site internet de l'Ansm puis au BO ;
- un guide des bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement est en cours de finalisation en vue d'une prochaine consultation publique.

Monsieur Turlier fait part d'un retour très positif et de l'importance des échanges/discussions constructifs lors de ce groupe, notamment sur les aspects pratiques lors de la mise en application au niveau national des nombreux textes européens en matière d'inspection.

Les avancées significatives suivantes ont été soulignées :

- Echantillonnage des matières premières : les industriels sont incités à faire des propositions d'évolution des BPF annexe 8 pour une adaptation des pratiques industrielles d'échantillonnage (benchmark européen),

- Les attentes de la direction de l'inspection ont été clarifiées concernant les pratiques d'audits (dont la sous-traitance des audits « systèmes »).

Groupe 5 : Ruptures d'approvisionnement et défauts qualité

Arnaud de Verdelhan présente les travaux et les axes pour 2014 avec notamment :

- l'optimisation du processus de communication Ansm/industriels sur les ruptures,
- la poursuite du travail sur les critères de définition des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (ITM) et la mise en place de l'outil DP-ruptures pour la déclaration de ces médicaments ITM.

Une phase de test avec la participation de certains laboratoires pourrait être envisagée.

Les industriels précisent que les discussions sont très utiles dans la mesure où elles permettent de clarifier quelles informations doivent être échangées entre les laboratoires et l'Agence en termes de ruptures (et ainsi d'éviter de transmettre des données inutiles).

Des efforts de pédagogie auprès des industriels mais aussi de toutes les parties prenantes et même du grand public sont nécessaires.

Le LEEM indique qu'il organisera à cet effet un atelier presse le 20 mai 2014 et transmettra le dossier de presse à l'Ansm.

Groupe 6 : Amélioration des processus

Carole Le Saulnier indique que les travaux de ce groupe ont essentiellement porté sur :

- La mise en œuvre du règlement (UE) N°712/2012 du 3 août 2012 relatif aux modifications d'AMM en procédure nationale : les modalités de démarrage des procédures ont été discutées et une dématérialisation des échanges entre l'Agence et l'industrie est proposée. Concernant les dossiers de modifications d'AMM déposés selon les anciennes dispositions et qui sont toujours en cours de traitement par l'Agence, des propositions pour résorber le stock sont à discuter lors du prochain GT, notamment en vue d'établir un récapitulatif ainsi qu'une liste des dossiers qui devront être prioritairement traités par l'Agence.
- Le CESP et sa phase pilote avec l'ouverture de l'étape II depuis le 17 février 2014, à tous les types de médicaments pour les demandes de modifications de type IB et II.
- La proposition des industriels de transmettre à l'Agence, un projet de simplification des taxes et redevances. Il devra être étudié en concertation avec les ministères concernés. Une simplification des redevances pourrait également permettre une simplification de la recevabilité des dossiers.

Madame Goumelot précise que les échanges lors de ce groupe sont très positifs, notamment sur le CESP et le démarrage des procédures de modifications d'AMM.

En termes de stratégie et planification industrielles, les laboratoires sont très sensibles aux délais d'évaluation de ces modifications.

L'objectif principal pour 2014 est de parvenir à des solutions pour la gestion efficace du stock des dossiers de modifications. Des pistes de réflexion doivent être explorées puisque ce sujet est toujours une préoccupation majeure pour les industriels.

Par ailleurs, les entreprises rappellent qu'il est indispensable qu'il y ait davantage de dématérialisation des échanges entre l'ANSM et les industriels, notamment parce que ceux-ci restent encore trop hétérogènes d'une direction produit à l'autre.

Carole Le Saulnier et Cécile Delval indiquent que les Directions Produits sont sensibilisées à nouveau sur le respect des délais dans le cadre des réunions organisées en interne pour la mise en place du règlement modifications.

Concernant les anciens dossiers, il est précisé aux industriels qu'il faudra apporter une attention particulière à la définition des critères de priorisation dans le cadre des futures réflexions. Le

GEMME précise qu'il faudra réfléchir à la constitution de la liste des dossiers datant d'avant la réorganisation de l'agence, toujours en cours d'élaboration.

Les comptes-rendus de ces groupes sont mis en ligne sur le site internet de l'agence, dès validation des deux parties.

II - Propositions du LEEM

1. Propositions pour la gestion des demandes de modifications d'AMM déposées antérieurement au 4 août 2013.

La transmission à l'Agence d'un récapitulatif des dossiers prioritaires n'est pas suffisante. Aussi, le LEEM propose de transmettre également un historique des dossiers et de séparer les demandes en deux catégories :

- *Cas des procédures européennes pour lesquelles la France n'est pas Etat-membre de référence (France CMS)*

Le laboratoire pourrait adresser à l'ANSM, pour chaque spécialité, un bilan/historique des modifications cliniques et un bilan des modifications pharmaceutiques, acceptées au niveau européen et qui n'ont pas encore été notifiées par l'ANSM. Le LEEM précise que les industriels ne déposeront pas de dossier consolidé.

Un projet unique d'annexes (RCP notice et étiquetage) correspondant à l'ensemble des modifications acceptées par l'état-membre de référence à la date de soumission du bilan sera soumis en même temps (fichier au format Word).

Il est proposé qu'à la suite de ce dépôt, l'Agence notifie, en une seule fois, pour chaque spécialité, la totalité de ces modifications avec les annexes correspondantes de l'AMM.

- *Cas des procédures européennes pour lesquelles la France est Etat-membre de référence et des procédures nationales*

Le laboratoire adresse à l'ANSM, pour chaque spécialité, un bilan/historique des modifications cliniques et un bilan des modifications pharmaceutiques.

Dans le cas des modifications cliniques, le bilan sera accompagné d'un projet d'annexes (RCP, notice et étiquetage) reconstituées correspondants (fichier soumis au format Word).

Le cas échéant, le titulaire pourra fournir les « mentions légales internationales » (Compagny Core Data Sheet) qui intègre le Core Safety Profile validé lors de procédures de PSUR-workshoring déjà finalisées.

Lorsque la spécialité concernée, enregistrée en procédure nationale en France, est enregistrée en procédure européenne (MRP, DCP) dans d'autres Etats-membres ou lorsque la même substance active est contenue dans une spécialité enregistrée en procédure européenne, le titulaire pourra, le cas échéant, fournir un état des lieux de l'acceptation des modifications dans les autres Etats-membres et les rapports d'évaluation de l'Etat-membre de référence.

Il est proposé qu'à la suite de ce dépôt, l'Agence notifie, en une seule fois, pour chaque spécialité, la totalité de ces modifications avec les annexes correspondantes de l'AMM.

Dans les deux cas, il est souhaitable que les échanges sur les projets d'annexes se fassent par e-mail, au moyen de fichiers Word permettant au titulaire d'indiquer d'éventuelles corrections en mode « suivi des modifications ». Le titulaire s'engagera à ne pas apporter d'autre modification dans les fichiers.

Ce dispositif devra être facultatif pour les industriels et un format sera à définir.

L'Agence donne un accord de principe sur la nécessité d'une discussion sur la base de ces propositions et va créer un sous-groupe ad-hoc dans le cadre de ce comité d'interface avec des représentants des Directions Produit.

Le LEEM et le GEMME proposeront 4 à 6 représentants.

Le GEMME précise que certains laboratoires procèdent déjà concrètement à ce genre de bilan et qu'ainsi une proposition de format de soumission du bilan pourra être transmise.

2. Bilan des DHPC depuis la mise en place des nouvelles modalités d'envoi

Les organisations professionnelles et l'Agence soulignent le bon fonctionnement de la nouvelle organisation qui est en place depuis 9 mois pour l'envoi des DHPC.

Le comité de suivi mis en place avec la Direction de la Communication doit continuer et quelques aménagements organisationnels sont encore à prévoir ; une information pratique récapitulant les différentes étapes sera publiée sur le site internet de l'Ansm.

Les laboratoires font part de leur inquiétude face au nombre croissant de DHPC :

- en 6 mois sur 2013, 13 DHPC mutualisées et 19 individuelles ;
- depuis le début 2014, 3 DHPC mutualisées.

Aussi, une évolution des pratiques vers une communication dématérialisée dans le but de diminuer le recours à l'envoi postal doit être envisagée.

La nécessité de mieux faire connaître aux industriels leurs obligations a été discutée (en lien avec un problème récemment rencontré pour une DHPC mutualisée).

Une révision de la convention ajoutant une clause indiquant un rappel à la loi mentionnant l'obligation de participation des industriels a été décidée.

Les organisations professionnelles ont souligné qu'il y avait un décalage entre l'envoi d'une DHPC et le traitement des demandes de modifications par l'Agence. L'Agence sensibilisera les Directions concernées sur ce point.

Un bilan des DHPC doit être finalisé pour 2013 pour les industriels et une comparaison avec les modalités d'information des professionnels de santé en place dans les autres pays de l'Union Européenne sera faite (benchmark européen).

3. Réorganisation du GT3 et validation de la procédure de concertation lors de la rédaction des rapports de suivi et d'enquête de pharmacovigilance

La fusion de du GT 3 avec le GT 5 sur les ruptures d'approvisionnement et les défauts qualité est proposée par l'Agence et est acceptée par les organisations professionnelles.

Le nouveau groupe sera centré sur la surveillance du marché et le post-AMM.

Une présentation de ce nouveau groupe sera faite lors de la prochaine séance plénière du comité d'interface en juin.

III - Questions diverses

- Projet de décret concernant l'insertion du SMR dans l'étiquetage des médicaments : Philippe Lamoureux fait part de la position réservée du LEEM sur ce sujet et informe l'Agence qu'une réponse sera faite en ce sens à la DGS.
- Dominique Maraninchi et Carole Le Saulnier remercient l'ensemble des participants pour ces échanges constructifs.
- La prochaine réunion de la séance plénière du comité d'interface aura lieu au mois de juin 2014.