

Numéro unique de document : CI MED 2017-02
Date document 16/07/2017
Direction : DAJR
Personne en charge : Carole Le Saulnier

Comité d'interface ANSM / organisations professionnelles représentatives des industries du Médicaments

Séance du vendredi 9 juin 2017 de 14h00 à 16h00 – salle 1

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arnaud DE VERDELHAN	Référent information/Publicité, direction de la surveillance - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elodie CHAPEL	Directrice de l'Evaluation - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gaétan RUDANT	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"/>
Jacques MORENAS	Directeur adjoint DI - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie LALAUDE	Chef 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"/>
Tiphaine CANARELLI	Chef du pôle information des professionnels et du public - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise MANCEL	Référent ATU direction de l'évaluation ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Thomas BOREL	Directeur affaires scientifiques LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie MULLER	Medical Director France and Belgium (Person Responsible for Pharmacovigilance ViiV Healthcare)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marianne BARDANT	Directeur juridique LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie GAUTHIER-DASSENOY	PR, Directeur exécutif affaires pharmaceutiques NOVARTIS PHARMA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie GOULEMOT	Directeur des affaires réglementaires pharmacien responsable ROCHE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jérôme BOUYER	Président ABBVIE Prdt commission des affaires scientifiques LEEM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Catherine BOURIENNE BAUTISTA	Délégué général GEMME	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean ZETLAOUI	Directeur exécutif des affaires scientifiques NOVARTIS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>

I- Priorisation des inspections en pharmacovigilance (Cf. présentation)

Dans le cadre du programme de travail de la direction de l'inspection, une réflexion a été menée sur la priorisation des inspections afin d'allouer au mieux les ressources disponibles aux 13 domaines d'inspection.

Pour la pharmacovigilance (PV) la démarche a été proposée et travaillée au sein du groupe de travail Surveillance, en vue d'une approche objective d'optimisation du programme d'inspections en fonction de l'enjeu de sécurité sanitaire et des ressources disponibles. L'objectif est de déterminer des priorités d'inspection et le cas échéant des modalités d'inspection. De plus, cette approche permettra de donner plus de visibilité sur l'appréciation des enjeux de PV par l'Agence aux opérateurs.

Ainsi les équipes de l'Agence ont développé une nouvelle méthodologie et de nouveaux outils : une collecte harmonisée des données (les plus exhaustives possibles) a été entreprise via un questionnaire. Celui-ci permet de collecter des données informatives sur le système de PV mis en place par l'industriel. La finalité est de déterminer un score de risques qui sera un facteur important dans la priorisation et l'établissement du programme d'inspection.

Cette méthodologie ne sera applicable qu'aux inspections PV nationales.

Les structures concernées sont les exploitants/titulaires d'AMM pour lesquels le pharmacovigilance master file (PSMF) / personne responsable de PV au niveau européen (EUQPPV) sont situés sur le territoire national, les exploitants/titulaires d'AMM pour lesquels le PSMF / EUQPPV ne sont pas situés sur le territoire national et les exploitants qui ne sont pas titulaires d'AMM.

Les données informatives sur le système de PV qui sont recueillies sont nombreuses avec une importance particulière des données relatives aux accords de partenariat, à la sous-traitance des activités de PV et aux bases de données de PV.

Un score de risques sera déterminé pour chaque section du questionnaire la compilation des scores des différentes sections permettra d'aboutir au score de risque total, puis au score de risque final.

Le score de risque final = (score de risque total x100) /710.

A noter qu'en cas de non réponse, le score maximal de 710 est attribué par défaut.

A la suite du « benchmark » des pratiques et des travaux en groupe de travail, une phase pilote a été mise en place avec des laboratoires volontaires au premier trimestre 2017. Les résultats du questionnaire sont probants et ont montré une participation active des entreprises volontaires.

Le calendrier des étapes est le suivant :

- envoi du questionnaire le 12 juin à toutes les structures concernées,
- retour des questionnaires complétés pour le 31 juillet,
- analyse des données par les équipes de la direction de l'inspection jusqu'en septembre
- intégration des scores de risque au dernier trimestre 2017 dans la programmation des inspections PV pour 2018.

La phase d'étalonnage de la méthodologie est prévue au premier trimestre 2018 sur le terrain (vérification de l'adéquation des scores avec les écarts constatés).

La périodicité prévue est de 2 à 3 ans mais pourra être ajustée en fonction des résultats.

La démarche sera ensuite partagée au niveau européen.

La direction de l'inspection précise que les laboratoires qui ont participé à la phase pilote et qui ont finalisé le questionnaire ne devront pas le ré-envoyer.

Il est précisé que l'ANSM ne prend pas en charge la traduction en anglais du questionnaire. Certains laboratoires ayant participé à la phase pilote ont déjà rédigé une version en anglais qu'il serait utile de partager entre laboratoires.

La collaboration importante des différentes parties lors du groupe de travail ainsi que lors de la phase pilote est soulignée.

II- Pictogramme femmes enceintes (Cf. présentation)

Contexte réglementaire et enjeux

Le décret n°2017-550 du 14 avril 2017 ainsi que l'arrêté du 5 mai 2017 relatifs à l'apposition du pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits imposent à l'industriel de faire figurer le pictogramme :

- sur le conditionnement extérieur de tout médicament foetotoxique ou tératogène dès lors que cette information est mentionnée dans l'AMM du médicament (dans le résumé des caractéristiques du produit),
- quelle que soit la procédure d'enregistrement du médicament (nationale ou européenne),
- avant le 17 octobre 2017.

Cette apposition est de la responsabilité de l'industriel et ne nécessite pas la soumission d'une demande de modification d'AMM. L'Agence devra être informée dès que les conditionnements sont modifiés par l'envoi de BAT correspondants.

Aucune dérogation n'est prévue, ni pour les médicaments hospitaliers ni pour ceux destinés aux enfants, aux hommes ou aux femmes ménopausées.

Il n'existera pas de liste préétablie par l'agence des substances actives concernées ; aucune demande d'avis préalable de l'agence n'est par ailleurs prévue.

Modalités pratiques

Le modèle de pictogramme ainsi que les dimensions sont fixés par l'arrêté. L'Agence prévoit de mettre à disposition en ligne une version exploitable des images.

L'emplacement recommandé pour le pictogramme est l'une des faces principales du conditionnement. A titre provisoire, la mise en place d'un sticker ou la surimpression est possible.

Pour les AMM issues de procédure centralisée, le pictogramme fera partie des informations de la blue box (la ligne directrice est en cours de mise à jour, la Commission européenne sera saisie par l'Agence sur ce sujet).

En ce qui concerne l'information à l'Agence, les modalités de communication des BAT n'ont à ce stade pas été définies. Une proposition sera présentée dans le cadre du GT5.

L'Agence publiera une foire aux questions (après consultation du LEEM, du GEMME et de l'AFIPA) qui précisera de façon détaillée le contexte et le mode opératoire.

Les organisations sont invitées à compiler l'ensemble des questions qui leur ont été adressées en vue de compléter le document qui sera évolutif.

Les industriels précisent qu'ils prévoient de mettre en place le pictogramme dans l'intérêt des patientes mais font part de difficultés telles que :

- l'interprétation des textes qui pourrait être différente selon les laboratoires pour une même substance active et qui pourrait conduire à des disharmonies dans l'apposition du pictogramme,
- la disharmonie des RCP concernant la mention des informations relatives à la tératogénicité ou à la foetotoxicité entre certaines spécialités de référence et spécialités génériques ce qui pourra conduire également à des disharmonies d'étiquetage,
- les informations du RCP qui peuvent être différentes selon le trimestre de grossesse et en conséquence la difficulté dans le choix du pictogramme (deux niveaux),
- la difficulté de faire évoluer les conditionnements dans le temps imparti et le risque de rupture d'approvisionnement ; 60% des spécialités pourraient être concernées ce qui augmente les difficultés industrielles,
- la mention qui accompagne le pictogramme et qui impose de reprendre le nom du médicament qui, pouvant parfois être long, ajoutera une difficulté en cas de petit conditionnement.

Par ailleurs, l'attention de l'Agence est attirée pour les médicaments qui ne sont ni foetotoxiques ni tératogènes et qui pour autant sont contre-indiqués chez la femme enceinte en raison d'autres effets ; dans un tel cas, les textes ne prévoient pas l'apposition du pictogramme ce qui pourra occasionner des confusions pour certaines patientes. Il est suggéré que l'Agence prévoit une communication pour ces cas particuliers.

Les industriels indiquent que l'établissement d'une liste des substances actives concernées serait utile et éviterait des difficultés d'interprétation.

En retour Dominique Martin précise que ce n'est pas une responsabilité qui est imposée à l'Agence par les textes et incite les entreprises à échanger entre elles en ce qui concerne l'apposition du pictogramme pour une même spécialité (notamment entre spécialités de référence et génériques). Dominique Martin rappelle que l'apposition du pictogramme n'est pas une nouvelle information mais permet de refléter sur le conditionnement les informations déjà présentes dans le RCP et la notice ; cette information visuelle permettra également de rappeler aux professionnels de santé et aux patientes la prudence qu'il convient d'avoir lors de la prise de tout médicament par les femmes enceintes en général. Dominique Martin rappelle également qu'il est important de continuer à travailler sur la problématique générale du médicament et de la grossesse, et que l'agence s'organise à cette fin.

III- Modifications d'autorisation de mise sur le marché (AMM) : premier bilan la phase II (Cf. présentation)

Dans le cadre du projet d'optimisation du processus de traitement des demandes de modifications d'AMM, l'agence a mis en place, pour les AMM nationales, des modalités adaptées de traitement des demandes de modification d'AMM en attente de notification par l'Agence.

Le premier bilan est positif :

- taux de réponses concernant la programmation : à ce stade, 56% des titulaires ont répondu pour 91% des AMM concernées par le dispositif ;
- chaque mois environ 700 soumissions sont reçues : 708 en avril, 749 en mai. 681 sont attendues pour le mois de juin ;
- 586 dossiers ont été finalisés courant avril (sur 620 soumissions) et 410 dossiers ont été finalisés en mai (sur 676 soumissions).

Concernant les soumissions, certaines sont rejetées car non conformes sur le format des annexes et par conséquent non traitables dans le dispositif (88 en avril et 73 en mai).

La désignation d'un référent pour ces dossiers par entreprise permet des échanges plus rapides et d'optimiser le processus. A ce jour, il est souligné que seulement 55% des laboratoires ont désigné un référent ; le LEEM indique qu'une relance sera effectuée sur ce point auprès de leurs adhérents.

Les bilans d'étape discutés en groupe de travail ont permis d'améliorer le processus et de clarifier les modalités ; une foire aux questions est en cours de finalisation.

Le bilan à 3 mois sera fait fin juin.

Dominique Martin souligne l'importance du travail collaboratif réalisé.

IV – Mutualisation des mesures additionnelles de réduction du risque (Cf. présentation)

Les travaux sur ce sujet ont débuté fin 2015 à la demande de l'Agence dans le cadre du GT Surveillance et ont permis d'aboutir à un projet de convention dont l'objectif est que les professionnels de santé et les patients reçoivent une information homogène, tout en optimisant le processus de leur élaboration et diffusion.

Deux situations sont prévues par la convention :

- 1) Mise en place des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) pour plusieurs spécialités commercialisées par plusieurs titulaires d'AMM à la suite d'une demande des autorités (par exemple à la suite d'une procédure d'arbitrage européen) :

Dans ce cas les étapes sont les suivantes, similaires à celles déjà mises en place pour les DHPC :

- l'Agence informe les titulaires d'AMM concernés de la demande de mutualisation des MARR (copie organisations professionnelles) ;
- dans les 15 jours, les organisations professionnelles désignent deux laboratoires coordinateurs et informent l'Agence du laboratoire qui sera son unique point de contact ;
- dans les 45 jours, le laboratoire point de contact transmet à l'Agence les projets de documents maquetés ainsi que le plan de communication ;
- L'Agence assure une recevabilité sous 15 jours et précise le calendrier d'évaluation ; elle évalue les documents et transmet ses corrections au laboratoire point de contact en maximum 60 jours ;

- Dans les 30 jours, les documents validés par l'Agence sont maquetés et imprimés et le laboratoire point de contact adresse la version définitive de ces documents à l'Agence.

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

2) Mutualisation des MARR lors de la commercialisation de spécialités génériques :

- L'Agence, lors de la délivrance d'une AMM générique, informe le titulaire de la spécialité de référence et demande la mise à jour de la maquette des documents ; ces documents ne comporteront plus de logos, seront axés sur la DCI et préciseront l'existence de spécialités génériques. Ils renverront vers la base publique du médicament.
- L'Agence reçoit les maquettes actualisées
- Lorsqu'un laboratoire titulaire d'une AMM générique informe l'Agence de son intention de commercialiser leur spécialité
- Publication des nouvelles maquettes sur le site internet de l'Agence au moment de la commercialisation de la première spécialité générique
- Tous les titulaires d'AMM concernés peuvent ensuite utiliser les maquettes publiées sur le site internet de l'Agence.

Lors de la réunion sous-groupe *ad hoc* du 8 juin 2017, il a été convenu que :

- l'AFIPA participera au même titre que le LEEM, le GEMME et le LEMI à ces processus de mutualisation ;
- la convention sera étendue à toute diffusion de MARR (même si un seul titulaire d'AMM est concerné) ;
- la diffusion papier est attendue pour la mise en place de nouveaux documents ou nouvelle information de sécurité mais un format dématérialisé est privilégié dans les autres cas (génériques par exemple) ;
- les délais prévus dans les deux situations pourront être raccourcis selon l'urgence des dossiers et une dérogation sur demande motivée pourra être possible.

La notion de mesure d'impact mutualisée a été introduite ; la mutualisation pourrait être mise en œuvre au cas par cas selon la faisabilité et les objectifs.

La convention sera renouvelable tous les 3 ans.

Les prochaines étapes sont la signature de la convention qui sera mise en œuvre au 1^{er} octobre 2017 ainsi que la mise à jour des modalités de soumission des MARR (avis aux demandeurs). Enfin, un comité de suivi sera mis en place.

V – Bilan des sanctions financières prononcées par l'ANSM

Depuis la mise en œuvre du dispositif fin 2015 et jusqu'à fin 2016, 17 procédures de sanctions financières ont été initiées.

6 sanctions ont été prononcées dont 1 assortie d'une astreinte et 7 procédures ont été finalisées sans sanctions, avec un rappel à la loi ; 4 procédures sont encore en cours d'instruction et seront finalisées en 2017.

Pour l'année 2017, à ce jour 9 procédures sont initiées.

Les procédures finalisées ont concerné essentiellement le domaine des dispositifs médicaux (14 procédures), avec manquements aux règles en matière de publicité, de mise sur le marché (sans certification CE) ou de matériovigilance.

Les autres procédures ont concerné les établissements pharmaceutiques avec manquements au respect des bonnes pratiques de fabrication.

Les entreprises concernées sont plutôt des petites ou moyennes entreprises et le montant total pour 2016 est d'environ 45000 euros.

Enfin, 3 recours ont été introduits en 2016 dont un recours contentieux.

Ce bilan a permis de constater une vertu pédagogique du dispositif avec la mise en œuvre d'actions correctrices de mise en conformité en cours de procédure notamment en matière de publicité pour les dispositifs médicaux, domaine dans lequel la législation est complexe et récente ou en matière de la diffusion d'informations via les sites internet (qui peuvent faire l'objet de sanctions si elles sont jugées promotionnelles).

Ce bilan sera présenté au Comité d'interface relatif aux dispositifs médicaux et fera ensuite l'objet d'une publication sur le site internet de l'Agence.

VI - Questions diverses : point d'avancement des recommandations de l'ANSM sur les noms de marque des médicaments et sur les conditionnements des médicaments

Les recommandations relatives aux noms de marque des médicaments doivent faire l'objet d'une présentation à la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque ; elles devraient ensuite être finalisées à l'automne.

Les recommandations relatives aux conditionnements des médicaments ont fait l'objet de consultations par les pharmaciens d'officine ainsi que par les associations de patients. Elles devront aussi faire l'objet d'échanges avec le CNOP. La deuxième version de ce document de travail sera transmise aux représentants des industriels.

