

Numéro unique de document : CI MED 2020-01

Date document

Direction : DAJR

Personne en charge : Carole Le Saulnier

**Comité d'interface ANSM / organisations professionnelles
représentatives des industries du Médicaments – 2020-01
Séance du vendredi 27 mars 2020 à 16h00 (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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elodie CHAPEL	Directrice des politiques d'autorisation et d'innovation - 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 de l'inspection - 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		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fabrice MEILLIER	Directeur des Affaires Réglementaires – LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne CARPENTIER	Directrice Affaires Pharmaceutiques - LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ariane GALAUP PACI	Directrice Recherche Clinique - LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Susanna CHAMORRO	Directrice Affaires Pharmaceutiques - GEMME	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire FERARD	Cheffe pôle sécurisation - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
To-Quynh GANDOLPHE	Cheffe pôle pilotage, sécurisation des métiers, processus et pharmacopée - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mathilde GEYNET	Evaluateur pôle Réglementaire – DAJR – ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
David MORELLE	Directeur adjoint de la maîtrise des flux et des référentiels – ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

En préambule, Dominique Martin remercie les participants en téléconférence pendant cette période particulière de pandémie à COVID-19.

I – Point de situation général

Concernant l'impact de la situation sur le fonctionnement de l'Agence Dominique Martin indique que 30 à 40 personnes travaillent actuellement sur sites sur la gestion du COVID-19 et des questions qui y sont liées.

La grande majorité des collaborateurs de l'Agence est en télétravail en accord avec les consignes gouvernementales.

Les sollicitations de l'Agence sont fortes dans différents domaines notamment essais cliniques, risques de ruptures de stock (médicaments et dispositifs médicaux) et pharmacovigilance.

Une priorisation de certaines activités par rapport à d'autres sera mise en place; certains traitements pourront être différés, au cas par cas, sur la base d'une analyse de risque et selon des délais qui pourront être adaptés.

La réception des dossiers à l'Agence, continue au niveau de la DMFR (Direction de la maîtrise des flux et des référentiels). Une priorité a été donnée aux dossiers relatifs aux essais cliniques.

Pour les dossiers d'AMM (nouvelles demandes et demandes post-AMM) aucune baisse du nombre de soumission n'a été constatée. La DMFR indique enregistrer ces dossiers dans un délai maximum de 3 jours.

Enfin les dossiers relatifs à la publicité ne sont pas prioritaires.

Les industriels informent l'Agence de leur forte mobilisation : ils ont mis en place le plan de continuité d'activité avec une production continue, pour tout type de produits et surtout sur la liste des produits prioritaires (médicaments et dispositifs médicaux). Une vigilance importante est apportée à la visibilité des flux.

Ils sont également mobilisés sur les sujets de recherche (médicaments et vaccins).

Le sujet des potentielles ruptures de stocks et l'approvisionnement en médicaments nécessaires selon les régions est une préoccupation importante des industriels qui font face à de très nombreuses commandes de la part de nombreux établissements de santé. Les industriels reçoivent également de nombreuses sollicitations de la part des autorités (ANSM, DGS et DGE).

Le sujet de l'orientation et de la livraison des produits aux hôpitaux est crucial, surtout ceux qui sont utilisés en réanimation ; il doit être optimal selon les régions en tenant compte de la durée moyenne de séjour en réanimation des patients atteints de Covid-19 (de 14 jours en moyenne et pouvant aller jusqu'à 21 jours).

Les régions à prioriser sont identifiées (grand Est et Ile de France notamment ainsi que l'Auvergne Rhône alpes et les Hauts de France).

Un travail de cartographie est mené par les ARS et le ministère de la santé afin de répertorier les stocks dans les établissements de santé, pour organiser correctement les transferts de produits.

II- Point sur les stocks et les risques de tension d'approvisionnement

L'Agence précise qu'elle a mis en place un point quotidien entre ses équipes et celles d'un nombre important de laboratoires qui sont mobilisés. Ceci permet le suivi de l'évolution des consommations de façon la plus robuste possible.

Un suivi particulier est mis en place sur les médicaments utilisés en réanimation ainsi que d'autres tels que les antibiotiques, les corticoïdes et les hypnotiques. L'Agence anticipe aussi certaines dérogations à l'AMM et importations afin que certains produits puissent être rapidement disponibles.

Les laboratoires sont encouragés à signaler aux équipes de l'Agence les ventes anormales observées (via le circuit classique) dans l'objectif de surveiller les usages hors AMM. Dans tous les cas, les échanges entre les équipes des laboratoires et les équipes de l'Agence sont importants pour pouvoir mobiliser certains stocks dans des délais courts.

Les industriels ont reçu une liste des médicaments considérés comme prioritaires et vont échanger avec les équipes de l'Agence sur ce sujet afin de pouvoir modifier cette liste qui est évolutive selon la situation, notamment en ce qui concerne les produits utilisés en réanimation.

Ils suggèrent que cette liste puisse être plus largement partagée et publiée si cela est possible afin de faciliter la mise à disposition des futures mises à jour. L'Agence transmettra cette demande au ministère de la santé.

Concernant la difficulté pour les laboratoires d'identifier les établissements et les régions prioritaires pour l'approvisionnement des médicaments de cette liste, l'ANSM rappelle que le pilotage en lien avec les ARS qui détiennent toutes les informations mises à jour au niveau régional sera mis en place.

Il est rappelé que la situation évoluant, les cliniciens peuvent faire évoluer les stratégies thérapeutiques rapidement, non seulement en réanimation mais également en post réanimation, des schémas thérapeutiques sont mis en place.

Les risques de tensions d'approvisionnement pourront aussi concerner à termes des produits qui sont utilisés en sortie de réanimation.

Il faut donc continuer à travailler sur la gestion de la liste précitée et des stocks des médicaments concernés. Toutes importations ou dérogation à l'AMM peut être envisagée ; l'Agence peut également apporter une aide sur le sujet du transport de ces médicaments.

III- Organisation de l'ANSM et des entreprises pour assurer la continuité de leurs activités respectives

1. Modalités d'échanges

L'Agence, compte-tenu de la situation ne peut plus adresser de décisions ou de courriers signés par voie postale aux opérateurs. Tous les échanges sont donc dématérialisés, les décisions ou courriers ne comportent pas de signature manuscrite mais le nom prénom et qualité du signataire et sont transmis uniquement par e-mail. Il n'y aura pas d'envoi de duplicata par courrier à l'issue du confinement.

Seules les autorisations d'importation de médicaments (y compris stupéfiants et psychotropes) seront signées de façon manuscrite de façon à ne pas bloquer le passage en douane des produits.

2. Publicité

Cette activité n'est pas prioritaire pour l'ANSM. Il est proposé un ajournement des soumissions de publicités à destination du public ou des professionnels. Les dépôts sont suspendus et pourront reprendre après le confinement si possible dans des conditions restreintes pour éviter les afflux massifs. Les dépôts reprendront en juin. L'Agence propose également de limiter le nombre de support par publicité à 3.

En retour les industriels indiquent que la prochaine période doit commencer en juillet pour les demandes de visas portant sur la publicité médicale (PM). Cependant, la période d'inactivité dans ce secteur sera plus longue que prévue. La visite médicale est très réduite et pourra reprendre totalement début septembre.

Compte-tenu du temps nécessaire pour l'obtention des visas et des délais d'impression, les industriels proposent, pour la publicité à destination des professionnels, d'avancer la période de juillet à mi-mai, et d'avoir une période de dépôt plus courte jusqu'au 1^{er} juin (soit du 15 mai au 1^{er} juin). Ceci permettrait de recevoir l'accord de l'Agence durant le mois de juillet et de prévoir que les délégués médicaux soient opérationnels dès le début septembre et non pas fin septembre.

Les industriels proposent de limiter le nombre de documents publicitaires à 5 documents par publicité.

Pour les visas grand public (GP) la période de dépôt devrait reprendre le 26 juin ce qui semble acceptable pour les industriels et pour l'Agence. Les industriels sollicitent l'Agence afin qu'une prolongation des visas arrivant à échéance soit envisagée.

De même, ils s'interrogent sur le traitement des dossiers déjà soumis ; l'ANSM précise que les dossiers soumis entre le 20 et le 27 mars ne seront pas traités.

L'Agence note l'ensemble des propositions des industriels ; les échanges doivent être poursuivis sur ce sujet via une réunion ad-hoc. En effet, il est difficile à ce stade de prévoir quelle sera la situation pour le mois de mai en terme de reprise d'activité. Une communication spécifique à ce sujet sera faite par l'ANSM.

3. Modifications d'AMM

Une certaine flexibilité est prévue pour les produits d'intérêt dans la situation épidémique actuelle; il est donc nécessaire de prioriser les demandes et notamment les demandes liées au COVID ou urgentes liées à de potentielles ruptures d'approvisionnement pour des médicaments essentiels. Pour les aspects plus techniques des modalités de soumissions durant la période de crise, l'ANSM propose aux industriels d'échanger au sein du GT5 du comité d'interface.

4. Essais cliniques

La priorisation est en place pour les dossiers liés au COVID. L'Agence a publié un document questions/réponses à la suite d'échanges avec les promoteurs d'essais cliniques. Ce document sera rapidement complété sur les aspects vigilances. Ce document questions/réponses est complémentaire des recommandations européennes déjà publiées. Une réflexion est en outre entamée sur le sujet de l'acheminement, de l'administration et de la surveillance des traitements à domicile.

Il est recommandé aux opérateurs de prévenir en amont le plus possible l'Agence et de respecter strictement les règles de nommage (COVID 19) lorsque la base EUDRA CT est renseignée.

Les industriels suggèrent la mise en place d'un formulaire adapté pour les essais dédiés au COVID en vue d'une notification simplifiée.

5. Communications de l'Agence

L'Agence a déjà communiqué sur le sujet des essais cliniques et celui des dérogations à la sérialisation dans le contexte du COVID.

Une communication relative aux modalités d'échanges et signature des décisions, dépôts de publicité, demandes de modification d'AMM et programmes d'inspections sera préparée par l'Agence et mise en ligne sur son site internet

Il est par ailleurs recommandé aux industriels de prendre en compte les communications européennes sur certains sujets, notamment par exemple sur la procédure mise en place pour la détection des impuretés nitrosamines ; la date limite pour la soumission des informations a été décalée. La page internet dédiée sur le site de l'Agence relaye les communications de l'EMA sur ce sujet.

Toutes les questions soulevées par les industriels seront traitées dans un document FAQ qui sera publié sur le site de l'agence. Ce FAQ sera évolutif et intégrera régulièrement de nouvelles questions.

6. Questions diverses

Dans le cadre de protocoles de réanimation, les industriels sont informés de l'usage des produits hors de leurs indications habituelles (hors AMM) et souhaitent en faire part à l'ANSM.

Il est uniquement recommandé aux industriels d'informer l'Agence. Toute information sera utile afin de prévenir des tensions d'approvisionnement sur les produits de réanimation notamment.

Activités de pharmacovigilance :

- DHPC : les industriels demandent si la diffusion des DHPC doit se poursuivre en cette période de surcharge d'activité des professionnels de santé notamment. En particulier, en cas d'impossibilité ou d'échec de la transmission par voie électronique ou par fax, les industriels doivent habituellement les diffuser par courrier postal, ce qui n'est actuellement pas optimal ni garanti.
Il est confirmé d'une façon générale que la diffusion des DHPC doit continuer selon les modalités et délais habituels ; cette position pourra être revue au cas par cas si besoin.
- Soumission des rapports relatifs aux ATU aux prescripteurs et aux pharmaciens: les industriels souhaiteraient pouvoir les envoyer par e-mail. L'agence précise que la transmission par e-mail est possible sous réserve de disposer des adresses mails. Les industriels suggèrent un envoi de ces rapports à l'Agence afin qu'elle les publie et qu'une transmission aux professionnels soit effectuée par courrier ultérieurement. L'Agence étudiera cette demande des industriels.
- Soumission des rapports relatifs aux RTU : les industriels demandent à ce qu'un délai supplémentaire pour la soumission soit accordé. La direction de la Surveillance va examiner cette demande selon les cas.
- Suivi des patients atteints du COVID : les industriels souhaitent savoir si l'Agence attend des informations particulières. A ce stade, les industriels déclarent les cas d'effet indésirables dans la base européenne Eudravigilance en précisant dans le narratif (et non dans un champ dédié) qu'il s'agit de patients COVID. Pour les cas déclarés par les laboratoires, il est préférable de suivre le circuit habituel. Il est cependant demandé aux laboratoires d'être en capacité de retrouver les cas COVID rapidement dans le cas de potentielles futures enquêtes. Des discussions au niveau de l'EMA sur le codage de ces cas dans Eudravigilance sont attendues.

Par ailleurs, l'Agence a demandé aux CRPV de se concentrer sur les cas graves et de faire remonter les cas COVID en cas marquants. Une surveillance particulière est demandée aux CRPV sur certaines molécules telles que l'hydroxychloroquine. Des enquêtes générales liées à la situation pourraient être mise en place.

Par ailleurs, une liste de questions n'ayant pas pu faire l'objet d'échanges au cours de la réunion sera transmise à l'ANSM par les industriels afin que l'agence les ajoute au document FAQ qui sera publié sur son site.