

Numero unique de document : CI MED 2014-02

Date document 01/08/2014

Direction : DAJR

Personne en charge : Carole Le Saulnier

**Comité d'interface ANSM / organisations professionnelles représentatives
des industries du Médicaments-2014-02**

Séance du 13 juin 2014 de 10h à 13h en salle 1

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arnaud DE VERDELHAN	Référent information/Publicité, direction de la surveillance 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"/>
François HEBERT	Directeur général adjoint chargé des opérations ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Henriette CHAIBRIANT	Directrice adjointe DIRCOM ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jacques MORENAS	Directeur adjoint DI - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie LALAUDE	Chef pôle réglementaire DAJR - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécile DELVAL	Directrice de l'évaluation ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Catherine LASSALE	Directeur affaires scientifiques LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie MULLER	Directrice de la gestion du risque, de la pharmacoépidémiologie et information médicale GSK	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blandine FAURAN	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"/>
Michel JOLY	Directeur général GILEAD -Président de la com. des aff. scientifiques LEEM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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	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	Directeur qualité GSK	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Noms des Intervenants/invités			
Fabrice MEILLIER	Responsable Aff. Regl – LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mathilde GEYNET	Evaluatrice pôle Regl – DAJR – ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe VELLA	Directeur med. Génériques – ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenceslas BUBENICEK	Directeur DQFR – ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre DUVAL	Gestionnaire administratif DQFR ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine GAUTIER	Assistante de Direction – DAJR - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A titre liminaire, Philippe Lamoureux, informe le comité de l'absence de M. Joly. L'ordre du jour proposé, est présenté par Carole Le-Saulnier et est adopté.

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

Groupe 1 : Information/communication/publicité

Arnaud de Verdelhan présente les travaux de ce groupe et précise que ce groupe sera dorénavant piloté par la direction de la surveillance (et non plus par la direction de la communication).

Quatre nouvelles recommandations de publicité sont finalisées ou en cours de finalisation dont deux ont nécessité un travail important de l'Agence pour les visa PM (publicité médicale destinée aux professionnels de santé) :

- Indication et stratégie thérapeutique : recommandation qui vient remplacer et compléter la recommandation existante sur la présentation de l'indication,
- Présentation de la tolérance : nouvelle recommandation importante puisque porte sur des points récurrents des refus de publicité.

Sylvie Gauthier-Dassenoy indique que les industriels apprécient les échanges constructifs au sein de ce groupe ainsi que le travail accompli, notamment la révision de la charte internet. Concernant les demandes de visas PM, les industriels souhaitent une modification du calendrier de dépôts des demandes pour 2015.

Actuellement 4 périodes de dépôts assez longues sont prévues. Dans la mesure où les industriels ont des difficultés pour déposer au fil de l'eau lors de ces périodes, ils souhaiteraient passer à des périodes de dépôts plus courtes mais plus nombreuses dans l'année à l'instar de qui est mis en place pour les visas GP (Grand public).

La discussion devra être finalisée en octobre, le calendrier devant être publié au plus tard au 1er novembre 2014.

Dominique Maraninchi considère que le bilan des dossiers publicité est très satisfaisant pour les deux parties et précise que les équipes de l'ANSM ont fait un travail remarquable sur cette activité. Il rappelle que le flux de demandes est important et que le taux d'instruction est élevé. Même s'il faut faciliter l'instruction de ces dossiers, changer le calendrier des dépôts sera difficile pour l'Agence.

Philippe Lamoureux interroge l'Agence sur une éventuelle réflexion pour modifier le contrôle de la publicité dans le cadre de la loi de Santé publique.

A ce stade, Dominique Maraninchi indique qu'il n'y a pas de nouvelle mesure mais qu'une réflexion de simplification est en cours. Le contrôle de la publicité reste important dans la mesure où il contribue au renforcement de la sécurité d'emploi du médicament. Les industriels précisent qu'ils ne sont pas opposés à revoir les modalités de contrôle.

Groupe 2 : Accès précoce à l'innovation

Françoise Mancel présente les travaux du groupe.

- Dans le cadre de la future entrée en vigueur du règlement européen sur les essais cliniques en 2016, la première réunion de mise en place de la phase pilote s'est tenue le 7 avril 2014 en présence de représentants de l'Agence, de la DGS, des comités d'éthiques, des promoteurs industriels et institutionnels et d'un expert externe. Cette réunion a notamment permis de définir les premiers contours de cette phase : volontariat des promoteurs, pour des demandes initiales d'essais cliniques (quelle que soit l'aire thérapeutique), nécessité de faire

évoluer la procédure VHP... Des points importants en termes d'organisation sont encore à discuter tels que l'interface Agence / CPP, l'évaluation de la méthodologie ainsi que les fonctionnalités du portail européen qui sera utilisé pour le dépôt des dossiers de demandes d'essais cliniques et des délais de disponibilité de ce portail. La prochaine réunion à ce sujet est prévue le 16 juin.

- Concernant les ATU, la politique de l'Agence est la poursuite du développement des ATU de cohorte (ATUc) au profit de la diminution du nombre de demande d'ATU nominatives (ATUn). Ainsi, de part la collaboration avec les industriels, une nette avancée a été constatée en 2013 ; le bilan des demandes d'ATUc est positif. Néanmoins, la mise en place de ces ATUc nécessitant une autorisation de la CNIL, une difficulté est rencontrée liée au délai de cette autorisation qui peut engendrer un retard à la mise en place des ATUc. Ce point sera discuté lors de la prochaine réunion du groupe 2.
- Pour les RTU, les aspects pharmacovigilance doivent faire l'objet de futures discussions lors de la prochaine réunion. A ce jour, deux RTU ont été octroyées et quatre futures RTU sont prévues pour 2014 après un avis favorable de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé.

Les industriels confirment que la mise en place de la phase pilote essais cliniques est une attente importante et qu'elle doit être mise en place rapidement – si possible à la fin de l'année 2014. Les discussions pragmatiques engagées doivent se poursuivre sur l'articulation avec les CPP et sur la méthodologie (afin d'éviter d'avoir plusieurs évaluations en France)

Au niveau européen, la France est en avance sur les autres Etats dans la mise en œuvre du règlement, cet avantage compétitif doit être conservé par la poursuite des travaux.

Pour les ATU, les industriels souhaitent savoir quels sont les délais d'évaluation des ATUc et précisent qu'une comparaison du système français avec ce qui existe au niveau européen pourrait être faite.

Dominique Maraninchi précise que, même si des difficultés sur les délais de mise en oeuvre existent en lien avec l'autorisation CNIL, l'expérience française en termes d'innovation est reconnue au niveau européen, notamment par la Commission européenne.

Carole Le-Saulnier précise également qu'une proposition d'autorisation unique est en cours de discussion avec la CNIL.

Afin d'anticiper les délais de la CNIL, les industriels sont incités à anticiper et à déposer leur dossier très en amont, via la télé-déclaration sur le site de la CNIL.

Concernant les RTU, un retour d'expérience sur les deux RTU mises en place (Roactemra avec le laboratoire Roche et Baclofene avec le laboratoire Sanofi) sera fait lors de la prochaine réunion du groupe 2.

Sylvie Goumelot, dans le cadre de la RTU Roactemra, précise que la mise en place a nécessité du temps mais que la coopération avec les équipes de l'Agence a été constructive sur ce dossier. Toutefois, le suivi de la pharmacovigilance tel qu'il est actuellement prévu doit être revu notamment le système de déclaration des effets indésirables, les industriels estiment qu'il doivent être mieux informés de ce qui est déclaré aux CRPV.

De plus, la communication auprès des prescripteurs est à améliorer, notamment lorsque la RTU ne cible pas un large public.

Nathalie Le Meur, dans le cadre de la RTU Baclofène, indique que les mêmes préoccupations sur la pharmacovigilance sont partagées et souhaite que les aspects prise en charge pour les patients soient revus afin d'être plus efficaces. Elle précise qu'un point sera fait à la rentrée avec l'Agence sur la RTU Baclofène, en vue de la préparation du rapport de sécurité.

Dominique Maraninchi souligne que ce système de RTU, même s'il a été long à mettre en place, est important dans la mesure où il permet de cadrer et réguler certaines utilisations hors AMM. La mise en place des protocoles de suivi est un point positif mais la RTU doit encore évoluer notamment sur la pharmacovigilance.

Au niveau européen, le « off label use » - qui peut être une menace pour la sécurité des patients - est une préoccupation de la Commission européenne qui s'est saisie du sujet. Une harmonisation des pratiques semble nécessaire.

M. Lamoureux interroge l'Agence au sujet du projet de décret relatif à la RTU économique et sur l'avis du Conseil d'Etat à ce sujet.

Dominique Maraninchi précise qu'à ce stade, l'Agence n'a pas à s'exprimer sur le travail ministériel en cours.

Groupe 3 : Surveillance

Arnaud de Verdelhan présente les travaux de ce groupe qui s'est réuni le 7 avril 2014 après la fusion avec l'ancien groupe 5 sur les ruptures d'approvisionnement et les défauts qualité.

A cette occasion, une présentation de la mise en place de la mission pharmaco-épidémiologique à l'Agence a été faite aux industriels.

- Concernant la détection des signaux, l'Agence poursuit les travaux de mise en production des méthodes de détection automatisée sur la base nationale de pharmacovigilance. Au niveau européen, l'Agence travaille sur la priorisation et la catégorisation des signaux transmis mensuellement par l'EMA via les eRMR (electronic Reaction Monitoring Reports) et au développement d'outils internes permettant de gérer au mieux ces eRMR pour lesquels l'Agence sera rapporteur pour 46 substances actives.
- Il est annoncé la mise à jour des bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV). Un comité de pilotage sera mis en place à l'Agence à partir de septembre 2014 pour suivre l'ensemble des travaux menés.
- Pour les ruptures de stock, les industriels ont présenté leurs travaux sur les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (ITM) : à ce stade, environ 20% des médicaments examinés sont considérés d'intérêt majeur. Les critères devront être croisés avec ceux définis au niveau européens (EMA). Les discussions sont à poursuivre afin de définir une méthodologie partagée pour établir la liste des médicaments ITM devant faire l'objet de plans de gestion des pénuries.
- Une réunion ad hoc relative aux défauts qualité s'est tenue le 27 mai 2014 dans le cadre de la révision du chapitre 8 des Bonnes pratiques de fabrication et des divergences des pratiques dans les Etats membres.

Mme Muller précise que les travaux de ce groupe répondent aux attentes des industriels notamment pour la révision des BPPV.

Toutefois, les industriels font part à l'Agence d'une attente concernant la mise en place d'un contact pour les plans de gestion des risques (PGR). L'Agence précise qu'un interlocuteur devrait être identifié pour la coordination sur ce sujet d'ici à fin 2014.

Les industriels font également part du travail constructif qui a été mené dans le cadre des ruptures de stock notamment sur la définition des critères d'identification des médicaments ITM et de gestion des pénuries.

Toutefois, les échanges avec l'Agence sont à poursuivre afin d'améliorer les plans de communication sur les ruptures en lien avec les récentes évolutions européennes.

Carole Le-Saulnier indique qu'une mesure sur les ruptures de stock fera partie de la future loi de Santé publique (notamment afin de définir les rôles et responsabilités de chacun des acteurs).

M. Lamoureux indique qu'une aggravation de la situation est possible en termes de rupture avec le plan d'économie annoncé de 5 milliards d'euros ainsi que la suppression de la vignette. En effet, les changements de prix qui en découleront peuvent induire un risque spéculatif sur la gestion des stocks au niveau industriel.

L'amélioration de la communication à l'attention des professionnels de santé et des patients est donc un aspect important et nécessaire. Une réflexion conjointe Agence/industriels est à mener pour davantage de pédagogie et aboutir à une politique consensuelle en termes d'approvisionnement.

Les industriels sont favorables à cette proposition et indiquent qu'ils ont organisé un atelier d'information sur le sujet rupture et que le dossier presse sera transmis prochainement à l'Agence.

Jacques Morénas précise qu'un outil informatique important, qui serait directement alimenté par les données des industriels, est en cours de mise en place au niveau de l'USFDA afin d'échanger en permanence des informations de façon globale et ainsi permettre une meilleure anticipation des ruptures de stock aux USA. Toutefois, ce système qui semble complexe ne fait pas encore l'objet de réflexion au niveau européen.

Groupe 4 : Pratiques industrielles

Jacques Morénas présente les travaux du groupe et informe qu'une première injonction envers un établissement pharmaceutique exploitant en lien avec les nouvelles dispositions applicables depuis le 1^{er} février 2014 a été publiée sur le site internet de l'ANSM.

Concernant les bonnes pratiques :

- Un résumé des discussions qui ont eu lieu lors de la réunion du groupe de travail des inspecteurs à l'EMA a été présenté sur les bonnes pratiques de fabrication et de distribution.
- Les propositions du LEEM en vue de la modification de l'annexe 8 des BPF relative à l'échantillonnage des matières premières ont été examinées.
- En termes de BPF, la réflexion doit être poursuivie pour les substances actives d'origine biologiques ainsi que sur le statut d'établissement pharmaceutique.

Monsieur Turlier fait part d'un retour positif et de l'importance des échanges lors de ce groupe. Concernant la révision du chapitre 2 des Bonnes pratiques de fabrication européennes (GMP) et celle en cours de l'Annexe 16 « Certification d'une personne qualifiée et libération des lots », les industriels font part d'une incohérence des textes européens, d'une absence de synchronisation sur la notion de « Qualified Person » et d'une difficulté à venir pour la mise en œuvre au niveau national dans les BPF.

Selon Monsieur Turlier, le texte proposé n'est pas en adéquation avec le droit national : une incompatibilité existe notamment sur le rôle de Pharmacien responsable tel que défini par le Code de la santé publique (art. R. 5124-36). Les industriels estiment que la révision du texte conduirait à une diminution des pouvoirs du Pharmacien responsable tout en maintenant un niveau élevé de responsabilités.

Gaétan Rudant précise que la traduction finale qui sera adoptée sera aussi proche possible du texte européen sans pour autant remettre en cause le rôle et les missions du pharmacien responsable. Une réunion de discussion sur ce sujet est organisée le 20 août entre l'ANSM, la section B du conseil national de l'ordre des pharmaciens et les représentants de l'industrie.

Il est par ailleurs indiqué aux industriels de faire remonter les difficultés rencontrées avec ce texte à la Commission européenne, notamment via l'Efpi.

Concernant les établissements pharmaceutiques, un point a été fait sur l'évolution du format européen des autorisations d'ouverture et sur la dématérialisation pour la transmission des états des lieux. A ce stade, les industriels regrettent qu'il n'y ait pas de plateforme unique (telle que le CESP) pour la soumission des états des lieux (pas d'harmonisation des systèmes informatiques). Des réflexions sont en cours au niveau de l'ANSM.

Les industriels informent l'Agence que l'agenda des Journées de la Qualité pharmaceutique (qui auront lieu à Lille les 22-23 janvier 2015) est en cours de finalisation et que la participation de l'Ansm à ces journées est attendue. L'Agence a donné un accord de principe sur sa participation.

Groupe 5 : Amélioration des processus

Carole Le-Saulnier précise qu'une réunion ad hoc de ce groupe s'est tenue le 11 avril 2014 sur les dossiers de modifications d'AMM déposés avant l'entrée en vigueur du Règlement « modifications » en date du 4 août 2013. La direction générale souhaite en effet mener une

réflexion pour résorber ce stock souvent très ancien. A l'issue de la réunion, il est proposé les mesures suivantes :

- Le contenu et les modalités de soumission à l'Agence d'un bilan retraçant l'historique, pour chaque spécialité et selon le type de procédure, des demandes de modifications d'AMM dont le traitement n'est pas finalisé ont été discutés.
Après réception de ces bilans, l'Agence finalisera le traitement de ces dossiers et notifiera pour chaque spécialité, la totalité de ces modifications avec les annexes correspondantes de l'AMM.
- La nécessité pour chaque direction produit concernée d'avoir une visibilité globale sur le nombre et le type de dossiers concernés a été mise en évidence. Aussi, la soumission d'un tableau récapitulatif qui pourra être soumis, par direction produit, en parallèle des bilans est envisagée. L'Agence a proposé aux industriels un projet afin d'établir un format commun de document. Les commentaires des industriels sont attendus début juillet.
- Enfin, dans le cadre des discussions sur les demandes soumises en procédure européenne MRP/DCP, une discussion s'est engagée sur la qualité des traductions qui sont soumises par les industriels en fin de procédure. L'Agence sensibilise les industriels sur le fait que la qualité des traductions doit être améliorée. Ce point est important puisqu'il devrait permettre aux équipes de l'Agence de gagner du temps lors de la notification finale.

Sylvie Goumelot précise que les échanges au sein de ce groupe sont riches et qu'effectivement, le nombre de dossiers concernés étant important, le sujet est une préoccupation pour les industriels qui souhaitent voir ce stock diminuer assez rapidement.

Une éventuelle priorisation de ces dossiers doit être rediscutée afin de voir si des critères peuvent être définis (peut-être sur la base de modifications liées à des motifs de sécurité et pour lesquelles une communication auprès des professionnels de santé aurait déjà été faite).

Par ailleurs, se pose la question de la mise en place d'un calendrier de dépôt et du démarrage de cette procédure : quand les industriels doivent-ils commencer la soumission de ces bilans ?

Ces aspects opérationnels seront revus durant la prochaine réunion du groupe 5 qui aura lieu le 3 juillet 2014.

Concernant la qualité des traductions, une sensibilisation générale des industriels sera faite via le LEEM.

Pour le GEMME, Catherine Bourrienne-Bautista précise qu'en fonction de la volumétrie représentée par les médicaments génériques, ce sujet est majeur et qu'une discussion interne a déjà eu lieu à ce sujet lors de la réunion du groupe affaires réglementaires.

II – Encadrement de l'utilisation hors AMM des médicaments (cf. la présentation en P.J.)

François Hébert indique que depuis la loi du 29 décembre 2011 et en application de l'article L. 5121-14-3 du CSP, les exploitants ont l'obligation :

- de contribuer au bon usage des médicaments en veillant à ce qu'ils soient prescrits conformément à leur autorisation,
- de prendre toutes les mesures appropriées visant à informer les professionnels de santé lorsqu'ils ont connaissance de prescriptions non conformes au bon usage des médicaments,
- d'informer l'Agence lorsqu'ils ont connaissance de prescriptions non conformes au bon usage des médicaments.

A ce stade, les signalements par les laboratoires des utilisations hors AMM des médicaments sont difficilement exploitables par l'Agence dans la mesure où ils manquent de précisions :

- sur le caractère massif, ponctuel ou sporadique de l'utilisation hors AMM,
- sur les risques,
- sur les mesures d'informations patients prises par les laboratoires.

Aussi, afin de faciliter la mise en place opérationnelle de la déclaration des utilisations hors AMM, des mesures prises et des modalités d'information de l'Agence, un formulaire d'information va être proposé aux industriels.

Ce formulaire, à destination de l'Agence, comprendra des informations sur les points suivants :

- usage non conforme identifié,
- estimation par l'industriel du nombre de patients concernés,
- analyse de risque,
- mesure d'informations envisagées par l'industriel vis-à-vis des professionnels de santé ainsi que leur mesure d'impact.

Il est proposé par l'Agence que le projet de formulaire soit présenté aux industriels lors d'une prochaine réunion du groupe 5 « Amélioration des processus ».

Catherine Lassale et Soizic Courcier précisent que des discussions ont eu lieu au niveau du LEEM et qu'il est actuellement difficile pour les industriels de savoir quelles sont les informations qu'ils doivent faire remonter aux services de l'Agence. Une réflexion approfondie doit être mise en place avec l'Agence afin d'aboutir à la définition de critères communs (et éventuellement à la mise en place d'un arbre décisionnel).

De plus, les différentes portes d'entrée et l'identification des principaux risques étant des points importants à discuter, les industriels suggèrent que les réflexions aient plutôt lieu dans le groupe Surveillance et que des liens avec la direction de l'inspection soit prévus.

Ainsi, il est décidé que les échanges auront lieu à la rentrée lors d'un groupe ad hoc mixte « Amélioration des processus/ Surveillance ».

III – Point sur la phase pilote du CESP – 3^{ème} Etape (cf. la présentation en P.J.)

Pour rappel, la phase pilote a été lancée le 1^{er} octobre 2013 et quatre étapes ont été prévues.

La première étape concernait les demandes de modifications d'AMM de type IB et II, uniquement pour les médicaments génériques, enregistrés via une procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée.

- La deuxième étape a été lancée le 17 février 2014 et concernait les demandes de modifications d'AMM de type IB et II (demandes initiales et dossiers de réponses) pour tous types de médicaments enregistrés via une procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée.

Durant cette étape 954 dossiers ont été déposés via le CESP :

- 267 dossiers étaient non éligibles dans la mesure où ils concernaient des demandes de modification d'AMM de type IA, des demandes en procédure centralisées voire des nouvelles demandes d'AMM.
- 687 dossier étaient éligibles soit 72% des dossiers (forte proportion de médicaments génériques (50%) par rapport aux médicaments non génériques (22%)).

- La troisième étape lancée le 2 juin 2014 est actuellement en cours.

Elle est concerne les demandes de modifications d'AMM de type IA, IB et II (demandes initiales et dossiers de réponses) pour tous types de médicaments enregistrés via une procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée.

A ce stade une forte progression des dépôts est déjà notée puisque 97 dossiers ont été déposés via le CESP entre le 2 et le 8 juin. 11 dossiers ne sont pas éligibles puisqu'ils concernent des nouvelles demandes d'AMM ou des demandes en procédure centralisée.

Les industriels accueillent favorablement ce bilan qui démontre l'utilisation importante et en progression de ce portail de soumission.

Ils souhaitent une dématérialisation plus importante des échanges ; cette dématérialisation a débutée mais n'est pas encore généralisée et les industriels notent une hétérogénéité des pratiques selon les directions concernées.

Dans le cadre de la mise en œuvre du règlement variations, les directions produits ont été incitées à dématérialiser les échanges notamment en privilégiant les e-mails pour les échanges.

Philippe Vella fait part, pour les dossiers relatifs aux médicaments génériques déposés via le CESP, de certaines difficultés de traitement :

- délais de traitement plus longs pour les demandes de modifications thérapeutiques,
- délais longs mais en cours d'amélioration pour le démarrage des calendriers d'évaluation pour les demandes de modifications pharmaceutiques en procédure MRP/DCP.

Concernant les demandes de modifications pharmaceutiques en procédure nationale, 70 à 80% des dossiers soumis via le CESP sont actuellement traités dans les délais.

Un benchmark européen et l'amélioration des processus internes à l'Agence sont des pistes actuellement en cours d'étude pour réduire les délais de traitement.

Enfin, les industriels sont une nouvelle fois encouragés à privilégier la soumission sous format électronique (et à diminuer fortement les soumissions papiers) quel que soit le type de dossier.

IV – Point sur l'évolution des activités de l'Agence (cf. la présentation en P.J.)

Dominique Maraninchi présente l'évolution des activités de l'Agence, ses principaux objectifs.

➤ Accompagnement à l'innovation

L'Agence contribue dans ce domaine par les avis scientifiques rendus, son implication forte dans les procédures d'ATUc, d'essais cliniques et plus récemment des RTU.

Une progression des demandes d'ATUc est constatée en 2013.

En termes d'AMM, une nette progression des demandes en procédure centralisée est notée en 2013 ; en revanche une baisse de 30 à 40% des demandes via les procédures nationale, reconnaissance mutuelle et décentralisée est relevée.

Les demandes de modifications d'AMM sont en constante progression, notamment pour les médicaments génériques

➤ Surveillance

Depuis 2012, le nombre des déclarations de pharmacovigilance progresse substantiellement : la France est responsable de 20% des déclarations au niveau européen. L'enjeu est d'améliorer la façon dont on traite ces données, toujours dans l'objectif de renforcer la surveillance et avec une meilleure articulation des différentes équipes de l'Agence (évaluation, inspection et contrôle).

L'Agence a également entrepris de nombreuses révisions du rapport bénéfice/risque qui peuvent ensuite aboutir à des réévaluations. A ce titre, la France a un rôle important au niveau du PRAC dans la mesure où elle est à l'initiative de nombreuses procédures d'arbitrage en vue de réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Par ailleurs, une stabilisation des données d'hémovigilance et de matériovigilance est constatée. L'Agence a un rôle important à jouer dans la réforme de l'ensemble des vigilances mais il est toutefois rappelé que l'Agence n'est responsable de la vigilance que pour les produits de santé dont elle a la charge.

Concernant les ruptures d'approvisionnement, une évolution est à venir avec la future loi de santé publique qui clarifiera notamment les responsabilités des différents acteurs dans la gestion des pénuries (l'Agence n'en a pas la totale responsabilité).

L'Agence a également mis en place un programme de surveillance renforcée des dispositifs médicaux à risque, notamment les prothèses mammaires à base de gel de silicone, les prothèses de hanche à couple frottement métal/métal, prothèse totales de genou, les sondes de défibrillation cardiaques et les valves cardiaques.

➤ Inspection

Les inspections inopinées sont en progression.

De même, le nombre de décisions de police sanitaires a augmenté ; il est rappelé que ces décisions sont rendues publiques dans un souci d'information des tiers.

➤ Programme de contrôle

Le programme de contrôle a évolué : les laboratoires de l'Agence sont fortement engagés dans le secteur des vaccins et des médicaments dérivés du sang mais également dans les produits issus de biotechnologies.

➤ Activité juridique et réglementaire

L'Agence doit évoluer vers une simplification des processus et ainsi alléger son fonctionnement dans les années à venir.

➤ Transparence et déontologie

L'Agence se doit de garantir l'application des règles de déontologie, notamment en ce qui concerne le recours à l'expertise externe. Des règles d'incompatibilités ont été mises en place dans les cas d'expert salarié de l'industrie ou d'expert investigateur principal.

Ainsi, l'Agence a diminué le nombre des experts externes auxquels elle fait appel (d'environ 3000 à environ 800) et a également diminué le nombre de ses commissions (4 commissions actuellement).

➤ Information des patients et des professionnels de santé

Cette mission se poursuit afin d'améliorer l'information et de faciliter l'accès aux décisions de l'Agence, notamment avec la publication des lettres d'informations, de différents rapports (ex. celui sur les anticoagulants oraux), la déclaration en ligne des effets indésirables et la mise en place de la base de données publique des médicaments.

De même, L'Agence contribue à l'amélioration de déclaration des effets indésirables par les patients et les associations de patients. Les industriels sont incités à continuer à sensibiliser les associations de patients en faveur de la déclaration.

➤ Engagement européen

L'Agence participe à l'élaboration de textes européens et à leur mise en place, plus spécifiquement en 2013/2014, en matière de pharmacovigilance, de médicaments falsifiés, d'essais cliniques et de dispositifs médicaux.

Dominique Maraninchi indique que le rapport d'activité de l'Agence pour l'année 2013 sera publié à la fin du mois de juin.

V - Questions diverses

1. Référent PME à l'Agence

Les industriels font part du souhait des petites entreprises d'avoir un point d'entrée unique sous forme de référent au sein de l'Agence afin de bénéficier de conseils, d'informations et de suivi de leurs demandes. L'Agence n'est pas opposée à cette demande et va réfléchir à une éventuelle nomination : un référent PME (comme il en existe un pour les dispositifs médicaux) sera nommé à la direction de la Stratégie.

2. Projet de décret concernant la mention du SMR sur l'étiquetage des médicaments

Les industriels interrogent l'Agence sur l'avancée du projet de décret. Le projet de texte a été notifié à la Commission européenne afin qu'elle examine sa compatibilité avec le droit communautaire. Cette notification figure sur le site internet de la Commission Européenne.

Philippe Lamoureux fait à nouveau part de la position réservée des industriels sur ce sujet et informe l'Agence d'un possible recours du LEEM.

3. Convention ANSM/INCA dans le cadre du plan cancer

Les industriels interrogent l'Agence afin de savoir si le LEEM pourrait participer aux travaux de façon ponctuelle sur certains sujets – travaux communs INCA/ANSM/industriels.

Dans le cadre du plan cancer, certaines actions seront pilotées par l'Agence (notamment par les directions de la Stratégie et ONCOH) et pourront nécessiter l'implication des industriels. Certains sujets seront discutés au niveau de l'EMA, tels que l'adaptive licensing ou la sécurité

d'emploi des thérapies ciblées, sujets sur lesquels les industriels devront également être impliqués.

L'Agence pourrait dans cette perspective proposer la création d'un groupe ad-hoc « Suivi des plans de santé publique », dans le cadre du Comité d'interface.

Les industriels sont favorables à cette proposition et posent également la question de l'association de la HAS à ces travaux communs INCA/ANSM.

Dominique Maraninchi précise que la HAS, indépendamment de l'Agence pilote aussi certaines mesures du plan cancer – à ce stade son implication dans les travaux pilotés par l'Agence n'est pas encore définie. En revanche, l'INCA et l'ANSM auront des liens importants avec la DGS et de la DSS qui sont partie prenante dans le plan cancer.

4. Synthèse des inspections essais cliniques : point sur les études de bioéquivalence

Dans le cadre des inspections essais cliniques et du programme d'amélioration de la qualité des données, la direction de l'inspection souhaite effectuer un focus sur les inspections menées sur des études de bioéquivalence qui sont présentées à l'appui des demandes d'AMM.

Les études de bioéquivalence inspectées peuvent être considérées comme sensibles dans la mesure où :

- Il n'est pas rare que les AMM reposent sur une unique étude de bioéquivalence,
- elles sont utilisées par de nombreux opérateurs à l'appui de demandes d'AMM, notamment pour les médicaments génériques,
- elles sont réalisées par des CRO situées dans des pays hors Union européenne vis-à-vis desquelles le contrôle par les firmes est plus complexe.

En vue de l'élaboration d'un document de synthèse sur la qualité des données d'inspection d'essais cliniques et de sa publication, la création d'un groupe ad hoc sur les études de bioéquivalence piloté par la direction de l'inspection est adoptée. Il aura pour objectif qu'Agence et industriels puissent échanger d'une part les constats d'inspection et d'autre part sur le plan d'actions des industriels qui pourrait en résulter.

Les industriels accueillent très favorablement cette proposition et adresserons une liste de participants.

Dominique Maraninchi rappelle la nécessaire et indispensable qualité des études de bioéquivalence dans la mesure où l'impact potentiel sur les médicaments génériques est fort.

Après avoir rappelé la signature le jour même du nouveau contrat cadre sur les DHPC par l'ANSM, le Leem, le Gemme et l'Afipa, Dominique Maraninchi et Carole Le-Saulnier remercient l'ensemble des participants pour ces échanges.

Philippe Lamoureux remercie Dominique Maraninchi et salue vivement pour son action à l'Agence, son ouverture via la création de ce comité d'interface et pour la qualité des débats et des travaux effectués au sein de ce comité. Il rappelle les attentes fortes des industriels vis-à-vis de ces réunions.

La prochaine réunion de la séance plénière du comité d'interface aura lieu en fin d'année 2014 (début novembre).