

Numero unique de document : CI MED 2015-03

Date document

Direction : DAJR

Personne en charge : Carole Le Saulnier

**Comité d'interface ANSM / organisations professionnelles représentatives
des industries du Médicaments-2014-03**

Séance du 05 octobre 2015 de 16h à 18h30 en salle A012

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"/>
Suzanne COTTE	Directrice de la communication et de l'information ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécile DELVAL	Directrice de l'évaluation ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arnaud DE VERDELHAN	Réfèrent 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"/>
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"/>
Françoise MANCEL	Réfèrent 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	Directrice de la gestion du risque, de la pharmacoépidémiologie et information médicale GSK	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 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 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 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"/>
Evelyne DUPLESSIS	Chef de la Mission pilotage et contrôle interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

En préambule, l'ordre du jour est présenté par Carole Le-Saulnier.

Philippe Lamoureux présente au Comité d'interface M. Thomas Borel, médecin, spécialiste en santé publique, qui est le successeur de Catherine Lassale à la direction scientifique du Leem. Par ailleurs, il remercie l'Agence pour avoir pris en compte les remarques formulées sur le guide relatif au signalement par les entreprises d'une prescription non conforme de médicament (disponible sur le site internet de l'Agence à l'aide du lien suivant : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/04ac9363daca881d72d5a19bb265525c.pdf)

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

Groupe Information/communication/publicité

Le groupe s'est réuni le 18 septembre 2015 et les thématiques abordées étaient spécifiques à la publicité. Les calendriers de dépôts pour l'année 2016 ont été discutés (Cf. point IV).

Des retours d'expérience ont été partagés :

- Publicité GP : nouveaux supports, lisibilité des mentions obligatoires...
- Publicité PM : des clarifications sur les recommandations de l'Agence ont été apportées et la publicité sur les LAP a été discutée.

Deux sujets sont à lancer ou à finaliser :

- la communication en cas de crise sanitaire,
- l'utilisation des avis d'efficacité édictés par la HAS en publicité.

La prochaine réunion aura lieu en décembre 2015 ou janvier 2016.

Sylvie Gauthier Dassenoy attire l'attention sur le décalage d'information entre la communication faite aux professionnels de santé via les DHPC et l'information qui est mise à jour tardivement lors des modifications des autorisations de mise sur le marché (AMM).

Groupe Accès précoce à l'innovation

➤ Projet Essais cliniques (projet prioritaire pour l'Agence)

Au niveau national, l'objectif principal est le respect des délais ; une simplification et une rationalisation des processus sont envisagées :

- pour les demandes initiales et les demandes de MSA (modifications substantielles)
- pour les essais médicaments et pour les essais HPS (Hors produits de santé).

L'optimisation du traitement des demandes d'essais cliniques passe par la rationalisation des activités par rapport au temps de travail consacré. Ainsi, pour les essais HPS, le processus de traitement dans son ensemble est en cours de simplification.

De même, pour les essais médicaments un rattrapage de la saisie des informations dans la base de données EudraCT a été effectué ; les avis de l'Agence ou des CPP pourront désormais être attachés dans cette base et ainsi accessibles par les promoteurs.

Pour les essais de phase I, une rencontre avec le « Club Phase I » a eu lieu le 23 septembre ; une réflexion est en cours en lien avec le souhait de certains promoteurs de voir le délai de réponse de l'Agence réduit à 30 jours (plus court que le délai réglementaire de 60 jours).

Au niveau européen, en préparation de la mise en œuvre du règlement européen (UE) n°536/2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques, la phase pilote a débuté le 28 septembre 2015 et le premier dossier est attendu pour le 6 octobre 2015. En termes de dossiers, l'Agence incite les industriels à relayer, auprès de leurs maisons mères, l'importance du rôle de la France dans cette phase pilote.

En retour, Thomas Borel remercie le groupe pour ses travaux et précise que les laboratoires s'engagent à relayer cette information tout en spécifiant que le respect des délais est un facteur important, pour les dossiers suivis lors de la phase pilote mais aussi en dehors de celle-ci.

Dominique Martin souligne que le respect des délais et la mise en œuvre du règlement essais cliniques est un enjeu fort pour l'Agence et que la mobilisation de l'ensemble des acteurs, tant

Agence qu'industriels, est importante pour la réussite de la phase pilote. Michel Joly confirme la volonté du Leem d'être mobilisé pour ce projet.

➤ Médicaments biosimilaires

Concernant les médicaments biosimilaires, Cécile Delval confirme que ce sujet est prévu à l'ordre du jour de la prochaine réunion du GT qui aura lieu le 30 octobre 2015. Le Leem et le Gemme indiquent qu'ils communiqueront à l'Agence la liste des participants « ad hoc » pour ce sujet.

Groupe Optimisation du traitement des modifications d'AMM

Pour ce projet prioritaire, différents leviers d'action progressent en parallèle.

➤ Retour sur la phase « test »

Cette phase test s'est déroulée du 17 août au 30 septembre 2015, sur 16% du volume des demandes de modification d'AMM, avec un périmètre bien défini, à savoir, les demandes de modification de type IA, en procédure nationale et qui n'ont pas d'impact sur les annexes de l'AMM.

Pour la réalisation de cette phase test, le processus d'instruction interne à l'Agence a été redéfini et des indicateurs de performance ont été mis en place.

Au total 128 dossiers (correspondant à 352 NL) ont été traités durant cette phase et ont donné lieu à une notification dans le délai réglementaire dans 100% des cas.

A la suite de cette expérimentation, une autre phase de test incluant des demandes de modification ayant un impact sur les annexes de l'AMM sera prévue.

➤ Notification : évolution de la feuille de style de l'Agence

L'Agence prévoit une période transitoire avant l'évolution de la feuille de style vers la version européenne actuellement en vigueur du QRD template – version 9.1 (envisagée en janvier 2016). Dans l'intervalle, il est prévu une version « T7 allégée » qui sera plus facile à utiliser (diminution du nombre de styles informatiques à appliquer) et qui permettra de travailler sur un fichier unique depuis la réception de la proposition du laboratoire jusqu'à la notification. Cette simplification devrait permettre de diminuer les délais de notification et n'entraînera pas « rupture » de mise en ligne des RCP/notice/étiquetage.

➤ Traductions dans le cadre de modifications d'AMM en procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) : engagement de conformité

Un modèle d'engagement de conformité de la traduction des annexes de l'AMM dans le cadre d'une procédure de modification en MRP a été discuté avec les industriels dans le cadre du GT. La version finale de cet engagement qui devra être soumis, par les industriels avec les projets de traductions, a été validée par la direction générale de l'Agence.

➤ Feuille de route du GT

La feuille de route du groupe est présentée.

- Dans le cadre de la catégorisation des modifications, reste à établir la liste des cas pour lesquels la constitution des dossiers de demande de modification doit être améliorée, en vue de l'optimisation de leur traitement.
- Dans le cadre des notifications, différents thèmes doivent encore être abordés, notamment la mise en œuvre des procédures d'arbitrages européens, l'harmonisation des AMM des spécialités génériques par rapports aux AMM des spécialités de référence.
- Enfin, un avis aux demandeurs spécifique aux modifications d'AMM est prévu.

En retour, Sylvie Goumelot précise que les résultats de la phase test sont positifs et rappelle que les industriels souhaitent un déploiement sur d'autres catégories de dossiers. De même l'engagement de conformité relatif aux traductions devrait être élargi à d'autres types de dossiers que les modifications d'AMM.

Nathalie Le Meur fait part d'une interrogation sur la version « allégée » de la feuille de style : cette version est-elle vraiment un progrès ? Cécile Delval précise que la version conforme au format européen en vigueur sera difficile à mettre en œuvre au niveau informatique et que dans l'attente de celle-ci, la version intermédiaire plus facile d'utilisation aura toute son utilité.

Groupe Surveillance

Le groupe s'est réuni le 29 juillet 2015 (groupe mixte Surveillance et Pratiques industrielles) dans le cadre des bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV) et afin d'échanger avec les industriels sur le projet de chapitre « Rôle du titulaire et de l'exploitant ».

Une prochaine réunion du GT Surveillance est prévue le 12 novembre 2015 ; un point d'étape général sur les BPPV sera à l'ordre du jour (la consultation du texte sera effectuée par la DGS). Seront également abordés :

- les retours d'informations sur les signalements de prescription non conforme,
- la minimisation des risques impliquant plusieurs spécialités. Le Gemme souligne l'importance de ce sujet pour les industriels dans la mesure où la mutualisation entre les différents laboratoires peut être envisagée.

Patrick Maison précise que le sujet ATU sera abordé début 2016.

Groupe Pratiques industrielles

Le groupe ne s'est pas réuni et la prochaine réunion est prévue le 22 octobre 2015.

Patrick Turlier informe que des questions pratiques en lien avec les bonnes pratiques de fabrication seront soulevées lors de cette réunion.

Il fait également part de quelques points qui devront être discutés :

- la création d'une base de données relative aux fournisseurs de matières premières,
- concernant la simplification des dossiers d'autorisation d'ouverture d'établissements (et modification de celles-ci) les discussions récentes donneront-elles lieu à la rédaction de recommandations ?
- décret relatif aux établissements pharmaceutiques.

Carole Le-Saulnier indique que des échanges avec la DGS sont en cours sur le projet de décret relatif aux établissements pharmaceutiques.

II- Attentes de l'ANSM vis-à-vis des donneurs d'ordre sur la robustesse de la chaîne pharmaceutique (Cf. présentation en PJ)

L'Agence souhaite partager avec les industriels une préoccupation majeure relative à la maîtrise de la robustesse de la chaîne pharmaceutique de production.

La complexité des chaînes de production est croissante ce qui donne lieu à différents échanges des donneurs d'ordres avec les sous-traitants et/ou les fournisseurs (qui peuvent être situés dans l'Union européenne ou en dehors de l'Union). Ainsi, cette évolution doit s'accompagner d'une surveillance accrue des sous-traitants et des fournisseurs.

A défaut, une robustesse insuffisante de la chaîne de production pharmaceutique risque de conduire à une maîtrise moindre de la qualité finale et peut engager la responsabilité des donneurs d'ordre, soit des responsables de la mise sur le marché.

Or, il s'avère que les constats de moindre qualité persistent et les manquements sur la gestion des fournisseurs et sous-traitants font l'objet d'écarts relevés lors d'inspections. Ils représentent environ 1/4 des écarts majeurs relevés en inspection entre 2013 et 2015 et 2/3 des injonctions entre 2014 et 2015, donc un réel enjeu de maîtrise de la chaîne pharmaceutique.

Les exigences réglementaires sont notamment définies :

- par l'article L. 5138-3 du code de la santé publique qui impose :
 - l'obligation de vérifier la qualité des matières premières,
 - de n'utiliser que des substances actives fabriquées et distribuées conformément aux bonnes pratiques,
 - de réaliser des audits.

- par les chapitres 5 et 7 de la partie I des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) qui imposent :
 - l'agrément du fournisseur (méthodologie de sélection, pré-audit, gestion du risque),
 - un cahier des charges en place définissant la répartition des responsabilités en fonction des activités réalisées par chacune des parties,
 - l'audit des fournisseurs et des sous-traitants et le suivi de ces audits.

Des perspectives d'amélioration sont à envisager :

- au niveau des BPF, renforcement des obligations décrites au chapitre 5 par la mise en place des lignes directrices du 19 mars 2015 relatives à l'évaluation formalisée du risque visant à déterminer les BPF appropriées pour les excipients entrant dans la composition des médicaments à usage humain,
- mise en place de campagne d'inspections ciblées sur la gestion des fournisseurs de matières premières à usage pharmaceutique par les fabricants (notamment les excipients).

L'Agence sensibilise à nouveau les industriels sur ce sujet et attend une mobilisation forte de leur part, en particulier sur les audits.

Dominique Martin insiste sur le fait que les fournisseurs et les sous-traitants sont un point majeur mais aussi un point faible de la chaîne de production pharmaceutique et qu'il faut tenir compte du nombre important de donneurs d'ordre (lié à la mondialisation). Aussi, il est rappelé aux industriels que leur responsabilité est engagée et que leur vigilance doit s'accroître notamment sur les contrats qu'ils passent avec les sous-traitants et fournisseurs.

Patrick Turlier interroge l'Agence sur les expériences des autres Etats membres sur ce sujet : ont-ils les mêmes démarches ?

Gaetan Rudant indique que des discussions sont en cours au niveau européen, en particulier sur le chapitre 5 des BPF.

Philippe Lamoureux indique qu'une réflexion et des discussions sont nécessaires avec les autorités, mais dans d'autres instances, telles que par exemple lors de journées dédiées (sur le format d'échange déjà existant avec la HAS).

Dominique Martin répond que le Comité d'interface est déjà une première instance de discussion entre les industriels et l'Agence mais que la réflexion doit être poursuivie avec relais de l'information par le Leem, le Gemme et l'Afipa. Il n'est cependant pas exclu que l'Agence puisse intervenir lors de séminaires dédiés si des messages importants sont à faire passer aux industriels, mais la réflexion est à engager.

Patrick Tulier précise que des rappels de la réglementation pourraient en effet être utiles pour de nombreuses entreprises, à tous les niveaux de celles-ci.

III- Présentation des chiffres OSCARS du LEEM de septembre 2015 (Cf. présentation en PJ)

Michel Joly présente les chiffres selon différentes catégories :

- Délais satisfaisants et acceptables
Concernent les délais pour l'ouverture d'établissement pharmaceutiques (en amélioration) ou pour l'obtention du rapport contradictoire après une inspection (stable).
- Délais conformes aux délais réglementaires
Concernent les demandes d'autorisation d'essais cliniques (AEC).
Toutefois, une vigilance doit être apportée :
 - au délai moyen de recevabilité de ces demandes et
 - au délai moyen de réponse pour les demandes d'AEC en VHP qui est jugé encore trop élevé.
- Délais importants pouvant pénaliser l'accès à l'innovation
Concernent les demandes :
 - d'avis scientifique : le délai entre la demande et l'organisation de la rencontre avec l'Agence est jugé trop long,

- d'ATU de cohorte : le délai moyen d'évaluation est jugé trop long ; le Leem rappelle que ces demandes sont pour 48% des cas déposées à la demande de l'Agence.

➤ Délais importants préoccupant les industriels

Ces délais concernent les demandes d'AMM tant en procédure nationale qu'en procédure européenne (MRP/DCP) mais également les demandes de modification d'AMM (pharmaceutiques, cliniques ou DMI) qui ne sont pas acceptables pour les industriels.

Michal Joly fait part de l'importance du délai d'instruction des demandes de modifications d'AMM et interroge l'Agence sur les indicateurs de performance prévus par le COP. Dominique Martin répond qu'effectivement des outils informatiques doivent être mis en place pour que l'Agence puisse automatiser le calcul des délais de traitement dans le cadre des indicateurs de performance. A court terme, dans l'attente de tels outils, une extraction « manuelle » sera mise en place de façon transitoire dans le cadre des nouveaux processus de traitement des dossiers. L'Agence mène en parallèle, dans le cadre des projets prioritaires une réforme concernant les demandes de modification d'AMM et une cartographie des différents flux dans l'optique de la modélisation et l'optimisation des processus de traitement ainsi que de la mise en place d'outils de suivi et de mesure des délais.

IV- Calendriers des dépôts de demandes de visas publicitaires pour l'année 2016

Arnaud de Verdelhan présente les périodes qui ont été fixées pour l'année 2016 :

- 4 pour les demandes de visas PM,
- 8 pour les demandes de visas GP.

Sylvie Gauthier Dassenoy précise en retour que l'Agence n'a retenu que ces 4 périodes alors que les industriels étaient en faveur d'une augmentation du nombre de périodes.

Cette demande était notamment liée aux problèmes rencontrés pour le lancement de nouveaux produits avec, par exemple, l'adéquation entre les calendriers d'évaluation européens et les périodes de dépôt des demandes de visas PM. Les industriels indiquent qu'une discussion avec l'Agence est nécessaire pour définir les conditions d'un possible dépôt « inter-période » dans de tels cas qui devraient être considérés comme exceptionnels.

Dominique Martin indique que les préoccupations de l'Agence en matière de publicité ne sont pas focalisées sur les périodes de dépôt mais plutôt sur les discussions qui doivent être menées avec les industriels sur des sujets plus généraux et le respect des bonnes pratiques en la matière (recommandations de publicité).

V- Point sur les exonérations de la liste de substances vénéneuse (« délistage »)

Ce sujet est reporté à la prochaine réunion plénière du CI.

VI- Retour sur les commentaires des entreprises sur le projet de grilles de cotation des montants de la méthode de détermination des sanctions financières

Carole Le-Saulnier indique qu'une réponse écrite sera adressée aux organisations Leem, Gemme et Afipa.

VII- Questions diverses : taxes relatives aux dépôts des demandes de modifications d'AMM

Cette question concerne en particulier les demandes de modification déposées afin d'introduire le résumé du système de pharmacovigilance. A la suite des échanges en avril et mai 2015, les industriels revendiquent toujours de ne payer qu'une seule taxe, quel que soit le nombre d'AMM concerné par la demande de modification, au motif qu'une seule évaluation est réalisée.

Philippe Lamoureux précise qu'un recours gracieux a été formulé.

François Hébert répond que l'Agence n'a pas vocation à traiter seule ce sujet qui est partagé avec le ministère des finances, qu'elle n'a pas vocation à interpréter des dispositions qui relèvent du code général des impôts et qu'à ce stade les discussions avec la DGS sont en cours.

Carole Le-Saulnier ajoute qu'un arrêt de la CJUE a été rendu le 1^{er} octobre 2015 sur ce sujet, dans une affaire impliquant l'Agence Italienne : la CJUE précise que le règlement (CE) n°1234/2008 relatif aux modifications d'AMM prévoit effectivement que, lorsque les mêmes modifications mineures de type IA apportées aux termes de plusieurs AMM détenues par le même titulaire sont notifiées simultanément à la même autorité compétente, elles peuvent faire l'objet d'une notification unique. Mais ce même règlement ne contient aucune disposition régissant le montant des redevances prélevées par les autorités nationales pour traiter de tels regroupements de modifications. La question de savoir si les autorités nationales peuvent exiger le paiement d'autant de redevances qu'il y a d'AMM à modifier, relève du droit national en l'absence de dispositions réglementaires adoptées par l'Union.

De manière générale, dans le cadre de la simplification administrative pour laquelle l'Agence est partie prenante, une proposition de simplification du système des taxes est en cours, notamment pour les demandes d'AMM.

La séance est clôturée ; le prochain CI aura lieu à la fin de l'année 2015.