

Numero unique de document : CI MED 2015-01

Date document 12/05/2015

Direction : DAJR

Personne en charge : Carole Le Saulnier

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

Séance du 20 mars 2015 de 14h à 17h en salle 1

Nom des participants	Statut	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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Henriette CHAIBRIANT	Directrice adjointe DIRCOM ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques MORENAS	Directeur adjoint DI - ANSM	<input 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"/>
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie GOULEMOT	Directeur des affaires réglementaires pharmacien responsable ROCHE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel JOLY	Directeur général GILEAD -Président de la com. des aff. scientifiques LEEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine BOURRIENNE 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"/>
Corinne KIGER	Chef de pôle inspections EC et vigilances - DI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evelyne DUPLESSIS	Chargée de mission de pilotage et de contrôle interne - DG	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dominique MARTIN ouvre la séance

I - Programme de travail 2015 de l'ANSM et pilotage des priorités

Dominique MARTIN précise que le programme de travail 2015 de l'ANSM est présenté sur table. Il rappelle qu'il s'inscrit dans la continuité du programme de travail 2014. Il s'articule autour des 5 grands axes stratégiques (favoriser un accès rapide, encadré et large à l'innovation et à l'ensemble des produits de santé pour les patients ; garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie ; informer et communiquer de façon transparente sur les décisions et leur processus d'élaboration ; renforcer la stratégie nationale et l'engagement de l'Agence à l'international ; renforcer l'efficacité de l'Agence et sa modernisation) avec néanmoins un accent sur l'organisation de l'établissement.

Dominique MARTIN annonce la création de la mission de pilotage et de contrôle interne rattachée directement au directeur général et confiée à Mme Evelyne DUPLESSIS. Il souligne l'importance stratégique pour l'établissement de cette structure dont les objectifs sont :

- de veiller à la stabiliser et à optimiser son fonctionnement par la mise en place d'un dispositif global de pilotage et de contrôle interne ;
- de concentrer et de coordonner les fonctions dédiées au pilotage et au contrôle de gestion, ainsi qu'au contrôle interne et pilotage de la qualité afin de doter l'établissement d'un système de pilotage stratégique et opérationnel, incluant l'analyse des risques et le traitement de ceux-ci.

Ses missions sont axées sur :

- le pilotage de l'activité avec une mesure de la performance ;
- l'installation d'une procédure de contrôle interne ;
- le pilotage de l'amélioration de la qualité ;
- le pilotage d'un portefeuille de projets (projets prioritaires et ceux jugés moins prioritaires).

La mission aura ainsi une vision d'ensemble de tous les projets à l'Agence et a différents rôles de par la construction de méthodologie et le pilotage de cohérence.

La priorisation des projets dépend de différents facteurs. Ainsi, 6 projets ont été jugés prioritaires :

- optimiser le processus de « variations » d'AMM ;
- optimiser le processus de gestion des flux ;
- piloter l'activité européenne ;
- optimiser le processus lié aux demandes d'autorisation d'essais cliniques ;
- optimiser le processus de pharmacovigilance ;
- optimiser le recours à l'expertise externe.

Le planning a été établi comme suit : depuis février, formalisation des plans d'action et à partir d'avril, lancement opérationnel des projets avec mise en œuvre progressive à compter de l'été prochain de ces projets.

Dominique MARTIN souligne qu'il s'agit de projets de transformation qui couvrent les projets du COP jusqu'en 2018 tournés vers l'amélioration de la performance de l'établissement, qu'ils concernent les aspects organisationnels ou les processus métiers. ; le tout étant de séquencer ces projets.

Michel JOLY remercie Dominique MARTIN pour cette présentation et les ambitions affichées. Il rappelle l'attachement des industriels au projet de dématérialisation des autorisations et des échanges. Il souligne l'importance de partager et de discuter des indicateurs d'efficacité, et des délais de l'Agence.

D'après les données de la base OSCARS du LEEM, il en ressort des délais convenables concernant les autorisations d'ouverture d'établissement, les rapports d'inspection, les demandes d'autorisation d'essai clinique (même si la recevabilité est variable en fonction des directions Produits), des délais qui s'allongent pour avoir un avis scientifique, pour les ATU, des délais préoccupants pour les demandes d'AMM, et pour les modifications de type II (modifications cliniques, modifications pharmaceutiques et DMI).

Dominique MARTIN précise que le GT « amélioration des processus » va désormais être dédié aux modifications d'AMM et les industriels y seront associés. La première réunion est prévue le 16 avril 2015.

Le premier engagement est de se mettre en capacité de mesurer les délais.

Concernant la dématérialisation, il y a un chantier sur les flux (gestion électronique des documents, traçabilité...) mais qui rentrera dans les processus simplifiés avec un objectif de dématérialisation et en s'inspirant de ce qui est fait au niveau européen. De la même manière, dans le cadre du projet relatif au recours à l'expertise externe, il faut objectiver les difficultés pour également optimiser le recours à cette expertise.

Le chantier modification d'AMM sera bien avancé à l'été 2015 afin que des systèmes d'information adaptés se mettent en place. Le but est de limiter les flux en interne.

Mme BOURIENNE-BAUTISTA attire l'attention du directeur général sur les dossiers d'AMM génériques et les retards constatés et souhaite que ce point soit également regardé rapidement par l'Agence.

Dominique MARTIN répond qu'il y a synergie entre les différents projets qui vont être mis en place d'où l'importance du chantier modifications d'AMM qui aura un impact sur les flux, les délais et par la même sur les demandes d'AMM.

Dominique MARTIN souligne que l'enjeu est de modifier en une seule fois les process et de manière substantielle.

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

Groupe 1 : Information/communication/publicité

Le groupe s'est réuni en février 2015.

Les discussions ont porté :

- sur la communication en cas de crise sanitaire et médiatique ; un travail qui va se poursuivre lors des prochains groupes ;
- sur la publicité avec un bilan 2014 positif dans la mise en œuvre des recommandations par les industriels dans les demandes de visa. Il reste à finaliser 2 recommandations. A été abordé le programme de travail 2015 relatif aux aides de visite électroniques.

Nathalie LE MEUR se félicite des échanges et de l'avancée sur la gestion en cas de crise et des nouvelles recommandations. Elle indique que les industriels souhaitent une dématérialisation des supports afin de s'engager dans une démarche éco-responsable (10 000 demandes de visa annuelles) et rappelle leur souhait de disposer de davantage de périodes de dépôts des publicités à destination des professionnels de santé afin d'éviter les engorgements.

Mme LE MEUR demande une précision sur la mention de la simplification de l'encadrement de la publicité des médicaments à destination des professionnels de santé en page 21 du programme de travail de l'ANSM pour 2015. Carole LE SAULNIER indique que ceci faisait partie des simplifications proposées mais ce point n'a pas été finalement retenu dans la Loi de Santé.

Groupe 2 : Accès précoce à l'innovation

Le groupe s'est concentré sur l'arrivée du règlement européen relatif aux essais cliniques pour les médicaments avec la mise en place d'une phase pilote en France.

5 sous-groupes de travail se sont réunis en parallèle sur des problématiques inhérentes d'articulation avec les CPP (recevabilité : J0 et guide pratique d'information des promoteurs ; template d'évaluation de la méthodologie ; communication ; articulation ANSM et CPP ; indicateurs de suivi de la phase pilote).

Des consensus ont été actés portant sur le périmètre de la phase pilote et sur la base du volontariat (13 CPP sur le territoire national ont donné actuellement leur accord), sur les délais (qui ont été découpés pour mieux simuler le règlement), sur le dépôt du dossier d'autorisation d'essai clinique par le promoteur (dépôt en parallèle à l'Agence et auprès du CPP pour que les JO soient homogènes entre ces 2 instances) et sur les documents harmonisés (modèles de courriers et template d'évaluation).

Les documents mis en place concernent le guide pratique d'information pour les demandeurs pour les demandes d'autorisation d'essai clinique déposées dans le cadre de la phase pilote, le template d'évaluation de la méthodologie (à ce jour, la méthodologie incombe toujours au CPP), la communication (un courriel d'informations générales sur le règlement européen et l'action entreprise à l'ANSM avec la mise en place de la phase pilote préparé avec la DIRCOM sera adressé à l'ensemble des parties prenantes fin avril 2015).

Enfin, 3 dates importantes sont à retenir :

- le 22 juin 2015 : réunion à Bruxelles sur le portail européen
- le 29 juin 2015 : journée d'information/communication à toutes les parties prenantes
- en septembre 2015 : démarrage de la phase pilote

Soizic COURCIER remercie le groupe pour tout le travail accompli et sollicite une prochaine réunion pour élargir le cadre à d'autres sujets comme « l'adaptive pathway ».

Groupe 3 : Surveillance

Le groupe s'est réuni le 16 mars 2015.

Les discussions ont porté sur :

- les ruptures de stock : article 36 du projet de loi relatif à la santé, médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, ateliers ruptures d'approvisionnement, travaux européens et implication de l'ANSM dans le DP-Ruptures ;
- les défauts qualité : conditions et délais de notification des défauts qualité, mise en application de la révision du chapitre 8 des BPF (intégration d'un niveau rappel grossistes dans le DP-Rappels de lots).

L'agence confirme sa volonté de continuer à travailler avec le CNOP.

La prochaine réunion est prévue le 23 mars 2015 et portera sur les sujets suivants :

- l'état d'avancement des travaux sur les bonnes pratiques de pharmacovigilance ;
- la pharmacovigilance des RTU ;
- les plans de minimisation des risques ;
- les déclarations d'usage non conformes ;
- points divers : la pharmacovigilance des ATU et les erreurs médicamenteuses

Carole LE-SAULNIER indique que la Commission européenne va lancer une grande enquête auprès de l'ensemble des parties prenantes (autorités compétentes, professionnels de santé, patients, industriels) sur l'usage hors AMM dans les Etats membres.

Sophie MULLER réitère sa demande d'une participation active des industriels dans la rédaction des bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV).

Patrick MAISON annonce que le texte sera soumis aux industriels à la fin de la rédaction des BPPV. Le temps de consultation sera suffisamment long pour permettre aux industriels de relire ce document. Il rappelle qu'il s'agit d'introduire un complément sur les spécificités nationales et non de réécrire les GVP européens.

Les industriels annoncent qu'ils seront très vigilants sur les articles du projet de loi relatif à la santé sur les ruptures de stocks de médicaments. Ils indiquent que le programme de travail 2015 de ce groupe devra bien veiller à l'harmonisation des pratiques au niveau des ruptures et dans le cadre des défauts qualité, il faudra s'attacher aux délais de notification conformes à ce qui se passe au niveau européen et l'utilisation du DP-Rappels.

Groupe 4 : Pratiques industrielles

Le groupe s'est réuni le 6 février 2015 et la prochaine réunion est prévue le 10 avril 2015.

Les points suivants ont été abordés :

- Un retour des journées de la qualité qui ont eu lieu en janvier 2015 a été fait, de même qu'un point sur les actualités européennes du groupe inspecteurs BPF/BPD de l'EMA.
- Etablissements pharmaceutiques :
Dans le cadre de la dématérialisation des échanges : mise en place de procédures de télé-déclaration via un portail pour les états des lieux ainsi que pour la déclaration des pharmaciens responsables. Les industriels ont collaboré pour la phase test de ce portail dont la mise en service est prévue pour la déclaration de l'état des lieux en juin 2015.
Une optimisation du processus de délivrance des autorisations d'établissement est actuellement en cours ; une simplification du contenu de ces dossiers devrait permettre d'augmenter la qualité des dossiers soumis et ainsi faciliter l'instruction et réduire les délais (actuellement l'instruction nécessite deux « tours » pour la majorité des dossiers soumis, ce qui nécessite d'être amélioré).
- Guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF) France :
Les chapitres 3, 5, 6 et 8 ont été mis en consultation publique jusqu'à fin mars 2015. Les commentaires des industriels sont attendus.
- Signalement des cas de falsifications de médicaments :
Les discussions sont à poursuivre afin de rendre plus lisibles les exigences, notamment, quels territoires sont concernés ? Quelles seront les modalités pratiques de déclaration à l'Agence et circuit d'instruction à l'Agence ? Des propositions pragmatiques ont été transmises par les industriels et sont à l'étude.

En retour Patrick TURLIER indique les industriels sont satisfaits de la dématérialisation mise en place par le télé-enregistrement (état des lieux et pharmaciens responsables).

Concernant les demandes d'autorisation d'ouverture d'établissement, les industriels se félicitent de la simplification du processus et souhaitent que des échanges téléphoniques puissent être prévus avec les opérateurs lorsqu'une pièce est manquante au dossier afin de fluidifier l'instruction de ces demandes.

Patrick TURLIER fait part des discussions lors des journées de la qualité sur les difficultés liées au nombre important de textes européens à mettre en œuvre au niveau national et des inquiétudes qui émergent en termes de responsabilité pharmaceutique.

Sur le guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF), les industriels indiquent qu'ils transmettront leurs commentaires sur les chapitres 3, 5, 6 et 8 au plus tard le 31 mars 2015 mais que des discussions futures sur leur interprétation devront être prévues. Sera également prévu à l'ordre du jour du prochain groupe le sujet de la gestion des risques lors d'inspection.

Enfin, Patrick TURLIER rappelle que les industriels ont écrit à la Commission européenne en octobre 2014 afin de faire part de leurs préoccupations au sujet de la mise en œuvre au niveau national dans les BPF de la révision du chapitre 2 des Bonnes pratiques de fabrication européennes (GMP) et en particulier de l'Annexe 16 « Certification d'une personne qualifiée et libération des lots », conformément aux différentes discussions sur ce sujet ; à ce jour, une réponse de la Commission est toujours attendue.

Gaétan RUDANT indique que les préoccupations des industriels vis-à-vis du nombre croissant de textes européens sont partagées par la direction de l'inspection. De même, les questions relatives au chapitre 2 des BPF sont partagées et ont été relayées par l'Agence au niveau européen. Par ailleurs, un premier retour d'expérience est effectivement prévu sur les priorités et l'analyse de risques lors des inspections, en lien avec les industriels qui seront sollicités pour transmettre leurs commentaires.

Enfin, l'Agence est favorable à la fluidification des échanges lors de l'instruction des dossiers de demande d'ouverture d'établissement.

Groupe 5 : Amélioration des processus

Le groupe s'est réuni le 9 mars 2015.

Carole LE-SAULNIER présente l'état des lieux des travaux du groupe et indique que les missions de ce groupe vont être recentrées sur le sujet des modifications d'AMM, en accord avec la direction générale, dans le cadre du chantier « modifications d'AMM ».

Des améliorations/simplifications ont été mises en place pour différents sujets tels que les dossiers d'exportation, les dépôts de dossiers via le CESP, la mise à jour de l'avis aux demandeurs d'AMM ainsi qu'une clarification des circuits des demandes de changement de titulaires/exploitants.

Les points suivants ont été discutés :

- Taxes

L'Agence souhaite réfléchir à une refonte du système des taxes pour les procédures d'AMM en vue d'une simplification en collaboration avec la DGS et le ministère de finances (DGFIP).

Dans le cadre des modifications d'AMM de type IA qui nécessitent une seule instruction mais qui ont un impact sur de nombreuses AMM (telle que l'introduction du résumé du système de pharmacovigilance), une simplification et une réduction est souhaitée par les industriels.

- Loi n°2013-1005 du 12 novembre 2013 « Le silence vaut acceptation »

La loi de simplification des relations entre l'administration et les citoyens pose le principe selon lequel le silence gardé par l'administration au terme d'un délai de 2 mois sur une demande d'un administré vaut acceptation.

Toutefois, des exceptions sont prévues par la loi, dans les cas suivants :

- engagements internationaux et communautaires (silence vaut refus),
- bonne administration (silence vaut refus),
- silence vaut acceptation mais au terme d'un délai supérieur ou inférieur à 2 mois.

Différents décrets ont été publiés pour lister ces régimes dérogatoires concernés.

Ainsi, en matière d'AMM, l'application de la loi ne prévaut pas sur les textes européens tels que la directive n°2001/83/CE ou le règlement (CE) n°1234/2008 qui prévoient des délais d'instructions particuliers ;

- pour les demandes d'AMM :

l'article 17(1) de la directive 2001/83/CE précise que le silence de l'autorité sanitaire pendant 210 jours vaut refus, sauf mesure d'instruction à effet suspensif ;

- pour les modifications d'AMM :

le règlement (CE) n°1234/2008 relatif à l'examen des modifications d'AMM s'applique ; aussi, pour toutes les demandes de modifications d'AMM couvertes par ce règlement, le principe du « silence vaut acceptation » n'est pas applicable.

- Projets de décrets relatif à la simplification des missions et actions de l'ANSM

Trois projets de décrets relatifs à l'import / export des médicaments, la publicité des décisions de l'Agence (publications de certaines décisions sur le site internet de l'Agence et non au Journal Officiel) et les stupéfiants et psychotropes sont actuellement en cours de finalisation. Les textes devraient être examinés par le Conseil d'Etat au printemps.

En retour, Nathalie LE MEUR fait part du manque de clarté des dispositions et des exceptions au principe du « silence vaut acceptation ». L'Agence précise qu'un nouveau projet de décret est prévu afin de rendre le texte plus lisible au niveau réglementaire, afin de préciser les exceptions à ce principe (notamment les cas pour lesquels le silence de l'administration vaut refus).

Les industriels font part de leurs préoccupations sur les délais de traitement des dossiers et rappellent que le délai de 210 jours pour une demande d'AMM n'est actuellement pas respecté.

Dominique MARTIN rappelle que l'un des objectifs de l'Agence est de diminuer les délais et de rendre la situation plus acceptable.

Concernant les taxes liées aux procédures d'AMM, Philippe LAMOUREUX incite l'Agence à évaluer ce qui est pratiqué par les autres agences européennes en vue d'une simplification du système français qui est jugé compliqué par les industriels.

Par ailleurs, pour l'introduction du résumé du système de pharmacovigilance, les industriels suggèrent que d'ici le 1^{er} juillet 2015, le principe de calcul du montant de la taxe soit modifié. Catherine BOURRIENNE–BAUTISTA rappelle qu'une proposition de simplification des taxes, basée sur ce qui a été fait dans d'autres états-membres, a été élaborée par les industriels et transmise à l'ANSM dès décembre 2013. Carole LE-SAULNIER précise qu'une modification du montant de la taxe n'est pas possible sans concertation avec la DGS et le ministère des finances (cette exonération doit être examinée dans le cadre de la loi de finances). La date limite a été fixée au niveau européen, elle ne peut donc être repoussée.

- **Projet « Modifications d'AMM »**

Cécile DELVAL présente les objectifs et le périmètre du projet en précisant que l'Agence a réalisé deux benchmarks européens au Portugal et aux Pays-Bas. Les résultats de ces benchmarks serviront à alimenter les réflexions notamment en termes d'optimisation, d'harmonisation et de simplification. Il s'agit d'optimiser les processus ainsi que les outils mis en œuvre dans le cadre des modifications d'AMM.

L'ensemble du processus de traitement des demandes de modifications d'AMM sera ainsi revu, depuis la réception à l'Agence et jusqu'à la notification au titulaire de l'AMM. Il est notamment prévu une étape de catégorisation des modifications afin d'établir des priorités et le temps nécessaire pour l'instruction en fonction des catégories. En termes d'outils informatiques, une équipe projet sur les systèmes d'information sera également constituée.

Le chef de projet est Madame Tô Quynh GANDOLPHE de la direction de l'évaluation. La première réunion du groupe de travail avec les représentants des industriels est prévue le 16 avril 2015 (fréquence toutes les 4 à 6 semaines).

Les organisations professionnelles souhaitent avoir un calendrier plus précis de ces réunions jusqu'à l'été 2015.

III- Point d'avancement sur le signalement par les entreprises d'un usage non conforme d'un médicament

Un projet de guide relatif aux modalités pratiques de signalement d'un usage non conforme d'un médicament a été élaboré à l'intention des industriels ; les premiers échanges ont eu lieu lors d'une réunion d'un groupe ad hoc le 18 décembre 2014.

Ont été abordés

- le champ des signalements,
- les informations attendues : description de l'usage non conforme et analyse de risque ainsi que les mesures prises ou envisagées pour veiller au respect de l'AMM.

Ce projet de guide a été transmis aux industriels pour commentaires entre début février et début mars 2015. Les commentaires reçus ont été examinés et seront discutés avec l'ensemble des membres du groupe Surveillance lors de la réunion du 23 mars 2015.

Sophie MULLER fait part des premiers retours des industriels qui pourront servir de base d'échanges lors de la réunion du groupe Surveillance :

- il sera nécessaire de préciser le champ du signalement : est-ce tout usage non conforme ou uniquement les prescriptions non conformes comme le mentionne l'article L.5121-14-3 du Code de la Santé Publique,
- la notion de signalement « sans délais » devra être discutée : les mesures envisagées devant être précisées, les industriels indiquent que le signalement ne sera peut-être pas immédiat,
- l'Agence avait élaboré un projet de formulaire de signalement, est-ce que ce formulaire est remplacé par le guide ou le complète-t-il ?

Sur ce dernier point Patrick MAISON précise que le formulaire est remplacé par le guide.

IV- Etudes de bioéquivalence – Etat des lieux du groupe de travail spécifique (Cf. présentations en PJ)

Corinne KIGER présente l'état des lieux du groupe de travail dédié aux études de bioéquivalence.

Comme pour toutes les autres études cliniques, les bonnes pratiques cliniques doivent être respectées lors de la réalisation des études de bioéquivalence.

Les inspections de ce type d'études ont été mises en place depuis 1995 et ont mis en évidence :

- l'éloignement des sociétés réalisant les essais, avec pour conséquence une complexification du contrôle par les promoteurs d'essais et des demandeurs d'AMM. La majorité des études sont réalisées en Asie par de nouvelles sociétés qui font l'objet de nombreuses inspections.
- des observations variées et graves : écarts graves de système et dans la réalisation des essais.

Ces inspections conduisent à de fréquents refus de données (28%) et à des corrections de données avant acceptation (19%), ce qui doit faire l'objet d'améliorations.

Actuellement, les actions de l'Agence sont les suivantes :

- réalisation d'inspections,
- organisation de formations : l'Agence accueille des inspecteurs de différents pays et participe à leur accompagnement sur le terrain,
- coopération européenne et internationale (avec la FDA notamment),
- développement de référentiels,
- création du groupe de travail dédié aux études de bioéquivalence dans le cadre du Comité d'interface avec les représentants des industriels.

Ce groupe de travail s'est réuni régulièrement depuis septembre 2014 et une ébauche de plan d'actions correctives a été proposée. L'extension à l'échelle européenne a été lancée par des réunions communes avec l'EGA en janvier et mars 2015 permettant de réviser le projet de plan d'action et un workshop est en cours de préparation à l'EMA (prévu en septembre 2015).

Les attentes de l'Agence sont les suivantes :

- améliorer le système d'évaluation des études de bioéquivalence,
- renforcer la responsabilisation des demandeurs d'AMM afin qu'ils améliorent la sélection des CROs,
- améliorer la communication d'informations sur les sujets sensibles,
- vérification par l'Agence de la qualité et de la fiabilité des données ; les industriels devront proposer des solutions pour améliorer la qualité des essais.

Corinne KIGER indique que les échanges avec les représentants des industriels lors de ce groupe ont été très positifs.

Catherine BAURIENNE-BAUTISTA précise que la mise en place de ce groupe est appréciée et souligne l'importance du relais des discussions au niveau européen. L'EGA a également constitué un groupe de travail permettant l'évolution des travaux de façon coordonnée en France et en Europe. Des propositions communes EGA / représentants des industriels en France ont été adressées à l'Agence début mars en vue de futures discussions.

Gaétan RUDANT propose que ce groupe de travail spécifique poursuive les réflexions avec des perspectives de propositions opérationnelles de mise en œuvre. Le comité d'interface y est unanimement favorable.

V- Lettres aux professionnels de santé (DHPC) : bilan 2014 et propositions pour 2015

Suzanne COTTE présente le bilan relatif aux DHPC pour 2014.

Depuis avril 2013, la coordination des envois des DHPC est assurée par le Leem/Gemme/AFIPA après nomination du laboratoire coordinateur et uniformisation des courriers afin de permettre une meilleure identification par les professionnels de santé. Le processus est bien connu pour la plupart des industriels.

Un comité de suivi est organisé deux fois par an entre l'Agence et les organisations professionnelles pour établir un bilan (le dernier a eu lieu en février 2015).

En 2014, 48 DHPC ont été envoyées (dont 14 ont été mutualisées). Les DHPC sont principalement envoyées à la suite de demandes européennes, notamment dans le cadre de procédures d'arbitrage.

Le prestataire en charge de la diffusion indique avoir atteint 100% des cibles via les envois par courriers, fax et courriels.

Certains aspects relatifs au format et aux modalités d'envois de ces lettres peuvent encore être optimisés. Il ressort des échanges avec les industriels les points suivants :

- étant donné le nombre de DHPC transmises chaque année, la mise en place de mesure d'impact est à envisager,
- concernant le format, un maximum de deux pages est à respecter,
- après diffusion de ces lettres, la mise en œuvre des modifications des AMM doit être améliorée en termes de délais (de nombreuses questions émanant des professionnels de santé en cas de discordances des informations). Les industriels insistent sur le fait que ces lettres devraient être envoyées aux professionnels de santé une fois les modifications d'AMM notifiées.
- faut-il impliquer les distributeurs parallèles au processus de diffusion des DHPC ? ce point reste à arbitrer.

Catherine BOURIENNE-BAUTISTA souligne que le système fonctionne bien avec une atteinte des cibles à 100% mais que la mise en place d'une mesure d'impact des DHPC et une mesure de l'effet de celles-ci ne sont pas faciles à mettre en œuvre et doivent être discutées.

En outre, les organisations professionnelles suggèrent qu'une présentation de la procédure soit mise en ligne sur le site de l'Agence à destination des nouveaux arrivants coté industriel.

Des réunions ont lieu deux fois par an avec le prestataire en charge de la diffusion afin d'effectuer un bilan de la diffusion, ce qui a notamment permis de clarifier le format et les circuits (meilleure identification de la DCI par les envois par courriels). L'accord avec ce prestataire a été reconduit et un bilan préparé par les industriels sera transmis à l'Agence.

Nathalie LE MEUR indique qu'une diffusion auprès des pharmaciens via le DP pourrait être une piste future de réflexion dans le cadre de la mesure d'impact. En revanche, la mesure sera plus difficile au niveau des médecins. Faut-il prévoir d'impliquer le CNOM ?

Dominique MARTIN précise qu'une réunion est prévue avec le CNOM et confirme qu'une réflexion est lancée pour une mesure d'impact via le DP.

VI - Questions diverses

Médicaments biosimilaires

Philippe LAMOUREUX fait part d'une préoccupation sur le sujet des médicaments biosimilaires et interroge l'Agence sur la liste des médicaments de référence. Carole LE-SAULNIER indique que le contenu de cette liste est en cours d'élaboration et que le projet de décret est en cours de finalisation.

Le LEEM insiste sur la nécessité d'un encadrement de la substitution, notamment en initiation de traitement. L'Agence indique que le principe retenu de non substitution en cours de traitement n'est pas remis en cause et qu'elle sera très attentive à la sécurisation de l'interchangeabilité des produits ainsi qu'aux échanges d'informations entre les prescripteurs et les pharmaciens.

Catherine BOURRIENNE-BAUTISTA rappelle que de nombreuses études sont en cours et qu'il faudra tenir compte de leurs résultats.

Prescription en DCI et logiciels d'aide à la prescription

Le LEEM interroge l'Agence au sujet de la prescription en DCI (obligatoire depuis début 2015) et sur les logiciels d'aide à la prescription. Sera associée à ces logiciels une liste de médicaments virtuelle indiquant la DCI et les noms de médicaments qui y sont associés.

Philippe LAMOUREUX fait part des préoccupations des industriels au sujet de cette liste en cours d'élaboration et fait part des incohérences liées à d'importantes hétérogénéités (indications, excipients à effet notoire etc...). Il précise que les industriels alerteront le ministère à ce sujet.

Dominique MARTIN indique que la surveillance des dispositifs médicaux, dont les logiciels d'aide à la prescription est un sujet sur lequel l'Agence est impliquée.

Après épuisement de l'ordre du jour, la séance est levée ; le prochain CI aura lieu en juin 2015.