

Direction de la communication et de l'information

Pôle information des professionnels et du public

Comité d'Interface avec les associations de patients et d'usagers du système de santé du 4 décembre 2014

Participants :

| Représentants de l'ANSM | |
|--------------------------------|--|
| Tiphaine CANARELLI | Chef du pôle Information des professionnels et du public, Direction de la communication et de l'information (DIRCOM) |
| Cécile DELVAL | Directrice de l'évaluation |
| Brigitte HEULS | Directrice des Dispositifs Médicaux thérapeutiques et des Cosmétiques |
| Valérie NADJARIAN | Référente essais cliniques, Direction de l'évaluation |
| David MORELLE | Chef du pôle coordination Conseil et commissions, Direction de la stratégie internationale |
| Dominique MARTIN | Directeur général |
| Dany NGUYEN-BONNET | Chargée d'information au pôle Information des professionnels et du public, DIRCOM |
| Caroline SEMAILLE | Directrice des médicaments anti-infectieux en hépato-gastro-entérologie, dermatologie et maladies métaboliques rares |
| Marie-Laure VEYRIES | Référente information scientifique à la Direction de la Surveillance |
| Marie-Laure GODEFROY | Juriste, service déontologie de l'expertise |
| Elizabeth HERAIL | Chef du service déontologie de l'expertise |

| Représentants des associations (membres du comité d'interface et des instances de l'ANSM) | |
|--|--|
| Anne BADOUX | UFCS/Familles rurales |
| Jean-Pierre FOURNIER | Actions traitements / TRT-5 |
| Pierre-Albert LEFEBVRE | Fédération française des diabétiques |
| Magali LEO | Le Collectif Interassociatif en santé (Le CISS) |
| Jacques BERNARD | Maladies rares info services |
| Christophe DUGUET | Association française contre les myopathies (AFM-Téléthon) |
| Gisèle KESLER | UFC-Que Choisir |
| Hélène POLLARD | Sol en Si / TRT-5 |

ORDRE DU JOUR

- I. Introduction
- II. Médicaments en pédiatrie
- III. Modalités de participation des associations aux travaux de l'ANSM et cadre déontologique
- IV. Point sur les médicaments génériques
- V. Sujets divers

La séance est ouverte à 9 heures 35, sous la présidence de Dominique MARTIN.

I. Introduction

Un temps d'échanges libre est proposé en début de séance. Les points suivants ont alors été abordés :

- la relation transverse entre les différents comités d'interface ; l'ANSM proposera prochainement un format et un contenu de réunion entre différents comités d'interface entre l'ANSM et les parties prenantes. Ce type de rencontre ponctuelle permettrait de traiter de certains sujets transversaux ;

- les ruptures de stocks ; cette thématique sera traitée lors de la Journée d'information et d'échanges avec les associations de patients le 12 mars 2015 ;
- la communication sur le bilan des travaux des commissions; l'ANSM fera prochainement un retour au Comité d'interface sur ce point ;
- Participation ponctuelle à des séances de groupes de travail et de commissions; elle se met progressivement en place ; un bilan en sera fait lors d'une prochaine réunion.

II. Médicaments en pédiatrie : activités de l'ANSM

Un diaporama est projeté en séance.

L'Agence s'implique fortement dans les problématiques pédiatriques, à la fois à l'échelle nationale et européenne. Un règlement pédiatrique a été mis en place en décembre 2006 au niveau européen. Ce dernier a permis l'instauration d'un comité pédiatrique (PDCO) en juillet 2007, qui œuvre pour favoriser le développement des médicaments en pédiatrie et pour l'accompagnement des industriels dans ce domaine. Une révision était prévue dix ans après mais ce calendrier fait actuellement l'objet de discussion. Ce règlement pourrait être révisé en 2016.

L'objectif de ce règlement pédiatrique est essentiellement de faciliter le développement des médicaments pédiatriques ainsi que leur accès à la population concernée.

Il présente notamment des obligations et des incitations visant à développer des médicaments adaptés aux enfants.

Le PDCO est le comité pédiatrique à l'EMA. L'ANSM siège dans ce Comité qui est constitué des Etats membres en plus de cliniciens. De plus, six associations de patients et associations de professionnels de santé participent à ce comité. Le PDCO se réunit tous les mois afin d'évaluer les plans initiaux d'investigation pédiatrique et leurs modifications. Ce comité participe également à l'ensemble des travaux pédiatriques européens. Un retour sur les séances du PDCO est disponible sur le site de l'ANSM dans la rubrique « Travaux de l'Agence à l'Agence européenne du médicament »

Les plans d'investigation pédiatrique (PIP) sont des documents d'évaluation devant être obligatoirement déposés par les firmes avant toute demande d'AMM ou de modification d'AMM. Ces documents traitent, notamment, de la notion du besoin médical. En effet, les associations de patients sont sollicitées, à l'échelle européenne et en France par l'agence, pour identifier les besoins médicaux non couverts en pédiatrie. En outre, le PDCO valide, à travers les PIP, les *waivers* (dérogation à la réalisation obligatoire d'un protocole pédiatrique lorsque leur développement en milieu pédiatrique n'est pas nécessaire) et les *deferrals* (report accordé à la firme pour la réalisation d'un protocole pédiatrique). Enfin, les PIP définissent l'ensemble des mesures pharmaceutiques, précliniques et cliniques pour le développement des médicaments pédiatriques.

La France est le 5^{ème} pays d'Europe à évaluer le plus grand nombre de dossiers pédiatriques. Elle maintient cette position depuis la mise en place du règlement européen.

Par ailleurs, les associations de patients, les industriels et les régulateurs travaillent de concert afin de dresser l'inventaire des besoins pédiatriques qui orientera notamment les futurs programmes européens.

Des résultats en quelques chiffres :

- 1 589 PIP ont été validés en moins de 5 ans, dont la majorité concerne de nouveaux produits. Dans le cadre des procédures centralisées, jusqu'à 2011 :
- 10 produits ont reçu de nouvelles AMM.
- 18 produits autorisés ont reçu de nouvelles indications pédiatriques.
- 3 produits revêtent une nouvelle forme pharmaceutique.

Ce nouveau cadre vise notamment à favoriser un volet d'étude chez les enfants dans les essais cliniques prévus. Entre 2007 et 2012, la participation des enfants a beaucoup progressé en nombre absolu et en proportion des essais cliniques déclarés en Europe (près de 40.000, soit 9%, EC report), et en particulier avec les enfants les plus jeunes (nouveau-nés, dont prématurés).

Un groupe de travail a été créé afin de traiter cette problématique des médicaments en pédiatrie. Ce groupe de travail est composé de 19 experts dans différents domaines de la pédiatrie. Un appel à candidatures d'experts a d'ailleurs été récemment lancé. Ce groupe de travail se réunit trois fois par an et les comptes rendus des réunions sont publiés sur le site Internet de l'ANSM. Globalement, ce groupe de travail sert d'appui scientifique et réglementaire pour préparer les sujets présentés à l'échelle européenne.

De plus, l'Agence verse des subventions de recherche. En 2014, 17 % de ces subventions étaient dédiés à la pédiatrie.

Par ailleurs, les perspectives pour l'année 2015 sont :

- la poursuite de la formation à la pédiatrie pour l'ensemble des évaluateurs de l'Agence ;
- le lancement d'un appel d'offres pour de nouveaux experts ;
- l'instauration d'avis scientifiques préalables aux PIP (*early discussions*) avec les industriels ;
- la participation des enfants (mise en place d'un questionnaire) ;
- le renforcement de la coordination internationale.

L'ANSM proposera prochainement au Comité d'interface de diffuser un questionnaire de l'Agence européenne des médicaments (EMA) sondant les enfants et les adolescents sur le médicament et les essais cliniques, dont le retour est attendu cette année.

III. Modalités de participation des associations aux travaux de l'Agence et cadre déontologique

Un diaporama est projeté en séance.

L'ANSM rappelle, en préambule, que l'article L1451-1 du Code de la santé publique souligne l'importance de la notion d'absence de conflit d'intérêts pour les participants à une instance dans les questions étudiées par cette dernière. Cet article de loi met donc l'accent sur la nécessité de prévenir les situations de conflits d'intérêts. Cette prévention se traduit par l'obligation de déclarer ces liens d'intérêts et de s'abstenir de participer aux points de l'ordre du jour des dites séances en cas de conflit d'intérêts avec ceux-ci.

La loi du 11 octobre 2013 relative à la transparence de la vie publique a permis d'apporter une définition précise de la notion de conflit d'intérêts. Au sens de cette loi, un conflit d'intérêts constitue toute situation d'interférence entre un intérêt public et des intérêts publics ou privés de nature à influencer ou à paraître influencer l'exercice indépendant, impartial et objectif d'une fonction.

En outre, la déclaration publique d'intérêts doit être publiée sur le site de chaque agence concernée.

Les critères retenus pour élaborer la classification des liens d'intérêts sont au nombre de trois :

- la prise en compte du caractère actuel ou passé des intérêts ;
- le degré d'implication de l'expert ;
- les travaux effectués en relation avec le produit spécifique.

Il existe trois types de liens d'intérêts :

- **Les liens d'intérêts de type 1**
Les liens d'intérêts déclarés ne sont pas susceptibles d'entraîner une situation de conflit d'intérêts avec le dossier en cause.
- **Les liens d'intérêts de type 2**
Les liens d'intérêts déclarés créent une situation de conflit d'intérêts qui exclut la participation de l'expert concerné à l'examen du dossier en cause, étant précisé que cette exclusion doit apparaître dans le compte-rendu de la réunion en question.
- **Les liens d'intérêts de type 3**
Les liens d'intérêts déclarés sont considérés comme étant incompatibles avec un mandat de membre d'une instance consultative ou d'expert extérieur. Ainsi, pendant toute la durée de son mandat, la personne concernée s'engage à abandonner tous les liens financiers créés auparavant avec des firmes. Elle s'engage également à ne pas créer de nouveaux liens pendant ladite période.

La charte de l'expertise sanitaire du 21 mai 2013 précise les cas exceptionnels pour lesquels les travaux des experts peuvent être pris en compte, même si ces derniers sont constitutifs de conflits d'intérêts. Conformément à cette charte, « à titre exceptionnel, un expert ou plusieurs experts en situation de conflit d'intérêts peuvent apporter leur expertise si cette expertise présente un intérêt scientifique ou technique indispensable et si l'organisme chargé de la réalisation de l'expertise n'a pas pu trouver d'experts ou de compétences équivalentes dans le domaine concerné et qui n'aient pas de conflit d'intérêts. Dans ces circonstances exceptionnelles et motivées, cet expert ou ces experts peuvent apporter leur expertise sur des modalités arrêtées par l'organisme. Ils peuvent par exemple être auditionnés par l'organisme chargé de la réalisation de l'expertise ou par un groupe de travail qu'il met en place à cette fin ou apporter une contribution écrite. Ils ne peuvent toutefois en aucun cas participer à la rédaction des conclusions ou des recommandations d'expertise ». Par conséquent, un groupe de travail peut exceptionnellement entendre un expert. Cette participation doit être tracée et motivée.

Des interrogations sont soulevées sur le traitement des associations en matière de conflit d'intérêts qui différerait de celui des autres structures. Préalablement à l'examen d'un dossier, à l'instar des autres représentants d'organismes, sont examinés les intérêts présentés par l'expert intuitu personae, d'une part, et les intérêts de la structure associative qu'il représente, d'autre part. Par ailleurs, il est à noter qu'un seuil de subventions perçues pour les associations par les opérateurs industriels définit un niveau de lien d'intérêts.

Toutefois, pour ce qui concerne les éventuelles situations de conflits d'intérêts d'une association avec le sujet abordé, en raison par exemple d'un versement substantiel d'un laboratoire à cette association et dont le produit est examiné par ladite instance, son représentant participe à chaque fois aux débats mais ne participe pas aux votes. Cette pratique est dérogatoire par rapport à ce qui est fait pour les autres experts qui, lorsqu'ils sont en conflit d'intérêts avec le sujet abordé,

peuvent être, à titre exceptionnel et pour des raisons dument motivées, entendus par ladite instance (autrement dit, ils ne participent ni aux débats ni aux votes).

En ce qui concerne ce seuil, il a été suggéré de fixer une valeur relative des subventions versées aux associations par rapport à leur budget – et non pas une valeur absolue. Il est précisé que ce dispositif avait été expérimenté mais abandonné compte tenu de la quasi-absence d'informations des experts représentant de telles sociétés industrielles.

IV. Point sur les médicaments génériques

Un diaporama est projeté en séance.

Comme pour toute spécialité pharmaceutique, l'Agence est chargée de l'évaluation, du contrôle en laboratoire et de l'inspection des spécialités génériques. Et, comme pour toute spécialité pharmaceutique, une spécialité générique doit faire l'objet, avant sa commercialisation, de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par le Directeur général de l'Agence, dans le cadre soit d'une procédure purement nationale, soit d'une procédure européenne

Un médicament générique présente :

- une composition qualitative et quantitative ;
- une forme pharmaceutique ;
- un profil d'efficacité et de sécurité (bioéquivalence) ;
- des procédures d'AMM, obligations des fabricants (obligations en termes de pharmacovigilance notamment) ;
- un suivi de l'ANSM,

identiques à ceux des médicaments princeps, ou médicaments de référence.

En revanche, il peut exister des différences entre un générique et son princeps au niveau :

- De leur composition qualitative et quantitative en excipients (les excipients sont les substances inertes, sans activité pharmacologique, qui contribuent à la mise en forme des médicaments ainsi qu'à leur absorption et leur stabilité) ;
- De leur aspect (forme, taille, couleur et goût).

Pour information, depuis la Loi du 29 décembre 2011, les génériques peuvent avoir le même aspect que leurs princeps. Toutefois, cela n'est pas obligatoire.

Les excipients à effet notoire, qui peuvent être présents à la fois dans les princeps comme dans les génériques, peuvent entraîner une contre-indication, notamment chez les patients allergiques à l'excipient en question. Quoi qu'il en soit, la présence de ces excipients est signalée sur l'emballage du médicament, dans la notice ainsi que dans le répertoire des génériques.

Un point est ensuite effectué sur la bioéquivalence. Lorsque deux formulations conduisent à des profils pharmacocinétiques similaires, après avoir été administrées selon une même dose et par une même voie d'administration, ces formulations sont dites « bioéquivalentes ». En d'autres termes, ces formulations sont équivalentes sur le plan thérapeutique. En outre, afin d'attester de la

bioéquivalence de deux formulations, il est nécessaire de conduire des essais cliniques. Ces essais sont, en règle générale, des essais croisés séparés par une période appelée le « *wash out* » (période de sevrage thérapeutique au cours de laquelle aucun médicament n'est administré). Afin de déterminer les profils pharmacocinétiques des deux formulations étudiées, des prélèvements sanguins sont réalisés. Les résultats de ces prélèvements permettent de comparer la concentration maximale en principe actif (PA) dans le plasma (Cmax), d'une part, et l'aire sous la courbe des concentrations en PA au cours du temps (AUC), d'autre part. Il y a bioéquivalence si les intervalles de confiance à 90 % des valeurs moyennes des AUC et Cmax sont inclus dans l'intervalle [80 % - 125] ou [90 % - 111 %] et si le rapport des moyennes est proche de 1.

Un manque de compréhension de la méthode statistique utilisée conduit à affirmer, à tort, qu'un médicament générique peut présenter une valeur moyenne de l'AUC ou de la Cmax 20 % inférieure ou 25 % supérieure à celle du médicament de référence.

D'après une analyse rétrospective de la FDA portant sur 2 070 études de bioéquivalence menées entre 1996 et 2007, la différence moyenne entre les princeps et les génériques s'élevait à :

- 3,56 % pour l'AUC (plus ou moins 2,85 %) ;
- 4,35 % pour la Cmax (plus ou moins 3,54 %).

Le répertoire des groupes générique est l'outil de tous pharmaciens d'officine pour délivrer des génériques (voir sur le site Internet de l'ANSM, rubriques « Publications », « Listes et répertoires »). A l'heure actuelle, ce répertoire est édité au format PDF.

Quels sont les acteurs de la substitution ?

- **Le pharmacien**

Depuis 1999, le droit de substitution est accordé aux pharmaciens. Les règles à respecter dans le cadre d'une substitution sont les suivantes :

- la spécialité délivrée doit figurer dans le même groupe que celle prescrite ;
- le médecin peut s'opposer à la substitution en notant Non Substituable sur l'ordonnance ;
- la substitution ne doit pas entraîner de dépenses supplémentaires pour l'Assurance Maladie ;
- l'ordonnance doit préciser le nom du médicament substitué afin de limiter le risque de confusion par le patient.

Dans le cas où le pharmacien considère que la substitution est susceptible d'avoir une influence sur la qualité des soins, ce dernier peut ne pas effectuer la substitution.

- **Le médecin**

Il est encouragé à prescrire des médicaments figurant dans le répertoire des génériques. Toutefois, s'il considère que la substitution doit être évitée pour un patient en particulier, il peut inscrire la mention Non Substituable sur l'ordonnance.

- **Le patient**

Au regard du principe « tiers payant contre génériques », les patients sont incités à accepter la prescription de génériques. Pour autant, ces derniers peuvent refuser une substitution. Dans ce cas, les patients avancent les frais et complètent leur feuille de remboursement. A titre de précision, le remboursement sera réalisé sur la base du prix du générique.

Certaines substitutions sont à envisager avec prudence, en fonction de :

- la nature du médicament (lévothyroxine sodique et patchs de Fentanyl, notamment) ;
- la pathologie (épilepsie et anxiété du patient, notamment) ;
- la population (personnes âgées et polymédication notamment).

Le rôle de l'ANSM est d'évaluer la qualité, l'efficacité et la sécurité de tous les médicaments. Pour ce faire, elle évalue, surveille, inspecte et contrôle l'ensemble des médicaments. Elle a également un rôle d'information.

Mission d'inspection

Dans le cadre de sa mission d'inspection des médicaments génériques, l'ANSM a mis en place 3 programmes :

- l'inspection des activités de fabrication (respect des bonnes pratiques de fabrication) ;
- l'inspection des essais de bioéquivalence ;
- l'inspection des activités de pharmacovigilance.

L'objectif de ce 1^{er} programme d'inspection est de veiller au respect des bonnes pratiques de fabrication, des spécifications détaillées dans les dossiers d'AMM (sur les matières premières et les médicaments) ainsi qu'au respect des audits garantissant la qualité des substances actives. En pratique, tous les établissements pharmaceutiques français (fabricants français) sont inspectés par l'ANSM, *a minima* tous les trois ans.

Ces programmes d'inspection des activités de fabrication font l'objet d'une coordination sur le plan européen et international. Ce faisant, l'objectif est d'optimiser le contrôle de la fabrication effectuée dans les pays tiers. Concrètement, cette coordination se traduit par la mise en place d'inspections conjointes et par l'échange des résultats des inspections, notamment. Un programme d'inspection coordonnée spécifique pour les fabricants de substance active a été lancé en 2008.

L'objectif du 2^{ème} programme d'inspection des essais de bioéquivalence, quant à lui, est d'inspecter les sites les plus à risque pour les médicaments des marchés français et européen. Entre 2005 et 2011, l'ANSM a réalisé 131 inspections, dont 90 en Inde. Ces inspections concernaient 71 dossiers d'AMM. Ces inspections ont permis de détecter quelques falsifications. Les procédures d'AMM des médicaments concernés par ces falsifications ont été arrêtées.

Enfin, le 3^{ème} programme d'inspection des activités de pharmacovigilance a été mis en place en 2007. Il se décline en deux parties :

- des inspections programmées (10 à 15 inspections par an) ;
- des inspections ciblées (42 inspections entre 2007 et 2011, à la suite d'alertes sur des défaillances avérées ou potentielles du système de pharmacovigilance).

Mission de contrôle

Le contrôle des médicaments génériques par l'ANSM a été mis en place en 1999. Les contrôles de l'Agence portent sur les matières premières ainsi que sur les produits finis. A cette fin, deux types de contrôles sont effectués :

- les contrôles programmés ;
- les contrôles ciblés.

Au terme de ces contrôles, peu de non-conformités ont été constatées.

Mission d'information

Concernant l'information des professionnels et du grand public sur les génériques, un rapport a été rendu public en 2012 et est disponible sur le site de l'Agence. Ce rapport devrait être mis à jour prochainement.

V. Sujets divers

Les résultats de l'appel à projets associations de l'ANSM (édition 2014) sont communiqués en séance avant publication sur le site Internet de l'Agence.

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 12 heures 35.

Pièces jointes : Diaporamas

The logo for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) features the lowercase letters 'ansm' in a bold, sans-serif font. The 'a' is purple, 'n' is green, 's' is blue, 'm' is purple, and 'm' is green.

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

PREVENTION ET GESTION DES CONFLITS D'INTERETS PRINCIPES

04.12.2014

Service de déontologie de l'expertise

E Hérail

ML Godefroy

La prévention et la gestion des conflits d'intérêts

Les principes posés par la loi du 29 décembre 2011 :

- ⇒ absence d'intérêt direct ou indirect à l'affaire examinée (article L. 1451-1 du code de la santé publique)

La prévention et la gestion des conflits d'intérêts reposent sur :

⇒ l'obligation de déclaration des liens

⇒ l'abstention de participation en cas de risque de conflit d'intérêts

Le conflit d'intérêts : une notion désormais définie dans la loi du 11 octobre 2013 relative à la transparence de la vie publique

Définition du conflit d'intérêts : *constitue un conflit d'intérêts toute situation d'interférence entre un intérêt public et des intérêts publics ou privés qui est de nature à influencer ou à paraître influencer l'exercice indépendant, impartial et objectif d'une fonction.*

L'obligation de déclaration publique d'intérêts

La loi du 29 décembre 2011 et ses apports

- Une obligation générale d'établir et d'actualiser sa déclaration d'intérêts se substitue aux dispositions antérieures
- Les DPI sont rendues publiques sur le site Internet de l'Ansm
⇒ à terme, sur un site Internet unique
- Effet de l'absence de DPI : les personnes ne peuvent prendre part aux travaux des instances au sein desquelles elles siègent que si la déclaration a été remplie et est actualisée (≤ 1 an)
- Création d'une sanction pénale spécifique au champ de la santé : 30.000 euros d'amende pour le fait d'omettre sciemment d'établir ou d'actualiser une DPI ou de fournir une information mensongère



PREVENTION DES CONFLITS D'INTERETS

◆ Champ de la déclaration d'intérêts

- les liens de toute nature, directs ou par personne interposée,
- que le déclarant a, ou **qu'il a eus pendant les cinq dernières années** précédant sa prise de fonction
- avec des entreprises, des établissements ou des organismes dont les activités, les techniques et les produits entrent dans le champ de compétence de l'ANSM ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ces secteurs (C. santé publ., art. L. 1451).

◆ Critères retenus pour élaborer la classification des liens d'intérêts

- la prise en compte du caractère **actuel ou passé** des intérêts
- le **degré d'implication** de l'expert au sein de l'entreprise concernée par la procédure (ex. : intérêts financiers dans une entreprise, participation à un organe décisionnel, conseils, responsable d'une association dépendant financièrement d'un laboratoire pharmaceutique)
- les **travaux effectués en relation avec le produit spécifique** soumis à évaluation ou l'affaire traitée et la **nature de ces liens** (ex. : investigateur principal ou intervention publique sur un produit)



DIAGRAMME D'AIDE A L'ANALYSE DES LIENS D'INTERETS

◆ Trois types de liens d'intérêts

- Les liens d'intérêts sont classés selon la typologie suivante :
 - ❖ **type 1** : les liens d'intérêts déclarés ne sont pas susceptibles d'entraîner une situation de conflit d'intérêts avec le dossier en cause
 - ❖ **type 2** : les liens d'intérêts déclarés créent une situation de conflit d'intérêts qui exclut la participation de l'expert concerné à l'examen du dossier en cause
 - ❖ **type 3** : les liens d'intérêts déclarés sont incompatibles avec un mandat de membre d'une instance consultative ou d'expert extérieur

◆ Outil d'aide à l'analyse

- Les intérêts déclarés doivent être examinés **au cas par cas dans le contexte concret de l'évaluation** (ex. l'étude est réalisée dans de multiples sites ou dans un seul site ; il existe un seul ou plus de 3 produits concurrents) **ainsi qu'au regard de la nature des dossiers à évaluer** (ex. matières sensibles ou non, hautement controversées ou non) **et du type de lien** (ex. lien qui est ou n'est pas en relation avec un produit spécifique)



DIAGRAMME D'AIDE A L'ANALYSE DES LIENS D'INTERETS

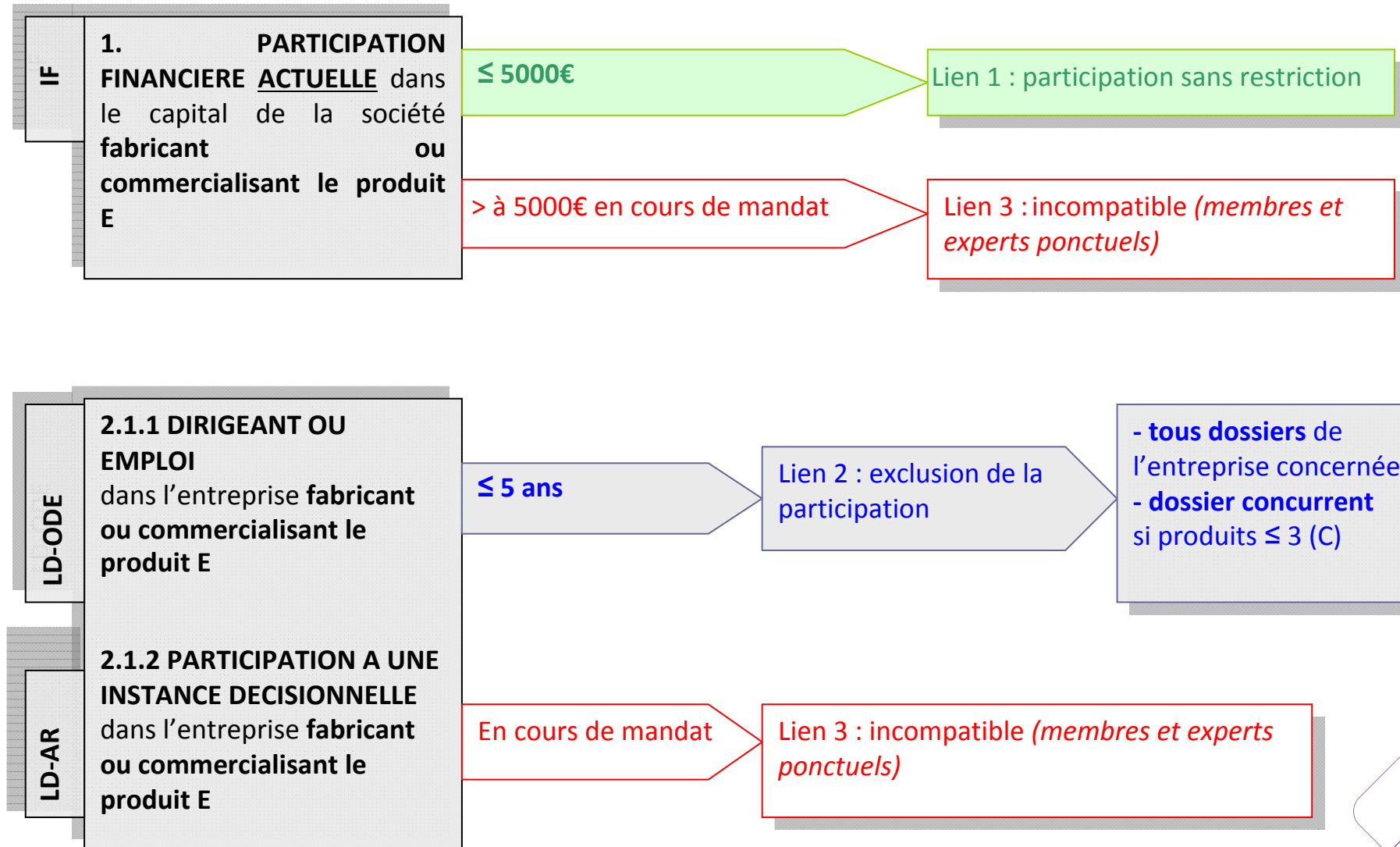
◆ Champ d'application

- Conseils, commissions, groupes de travail, comités scientifiques spécialisés temporaires, experts ponctuels

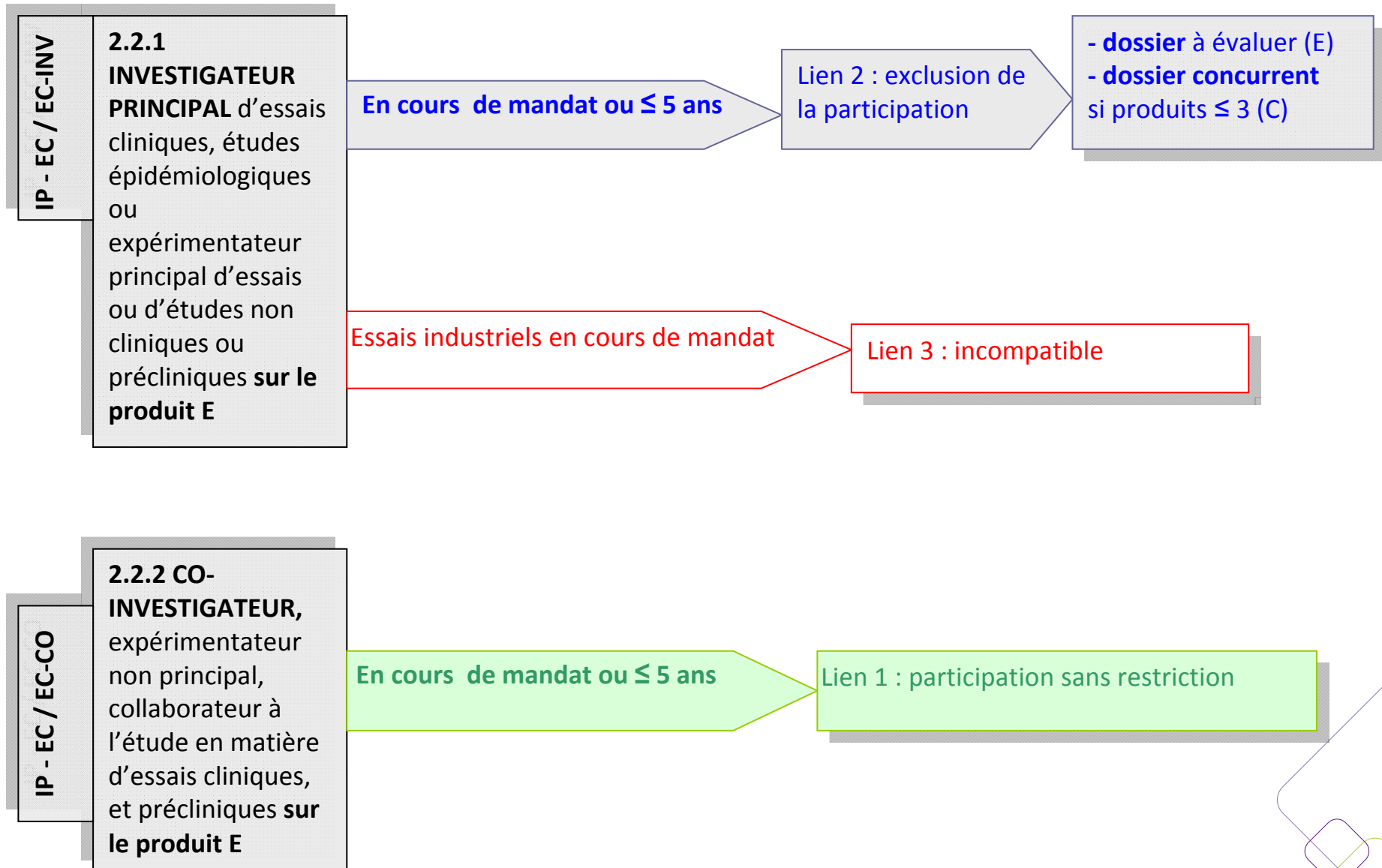
◆ Quelques différences avec la classification de l'EMA

- L'implication dans un **essai clinique académique** est un cas de conflit d'intérêts potentiel (l'EMA prend en compte les seuls essais industriels)

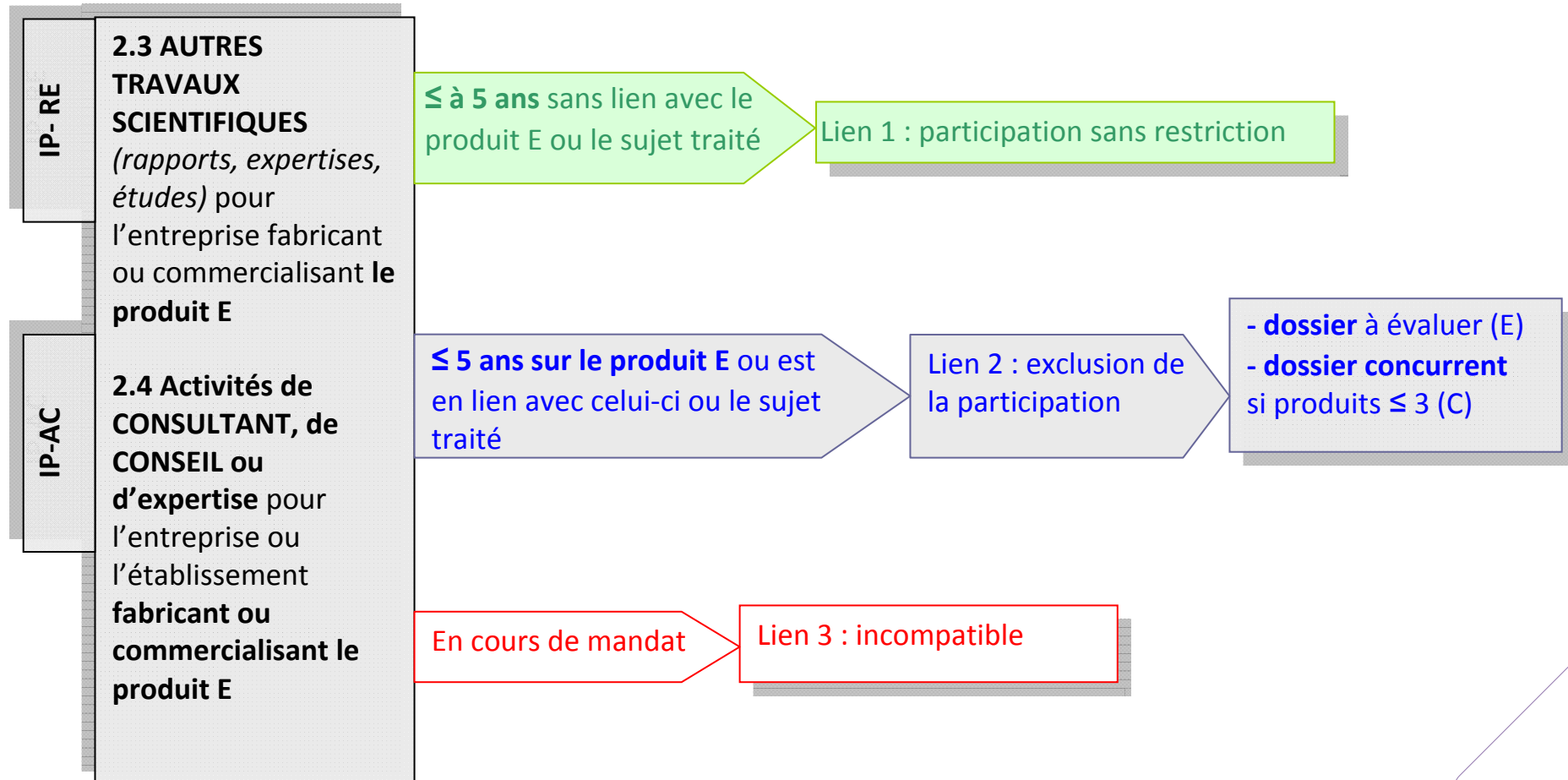
**DIAGRAMME D'AIDE A L'ANALYSE DES LIENS D'INTERETS –
Gestion des liens d'intérêts des membres des instances consultatives (1/6)**



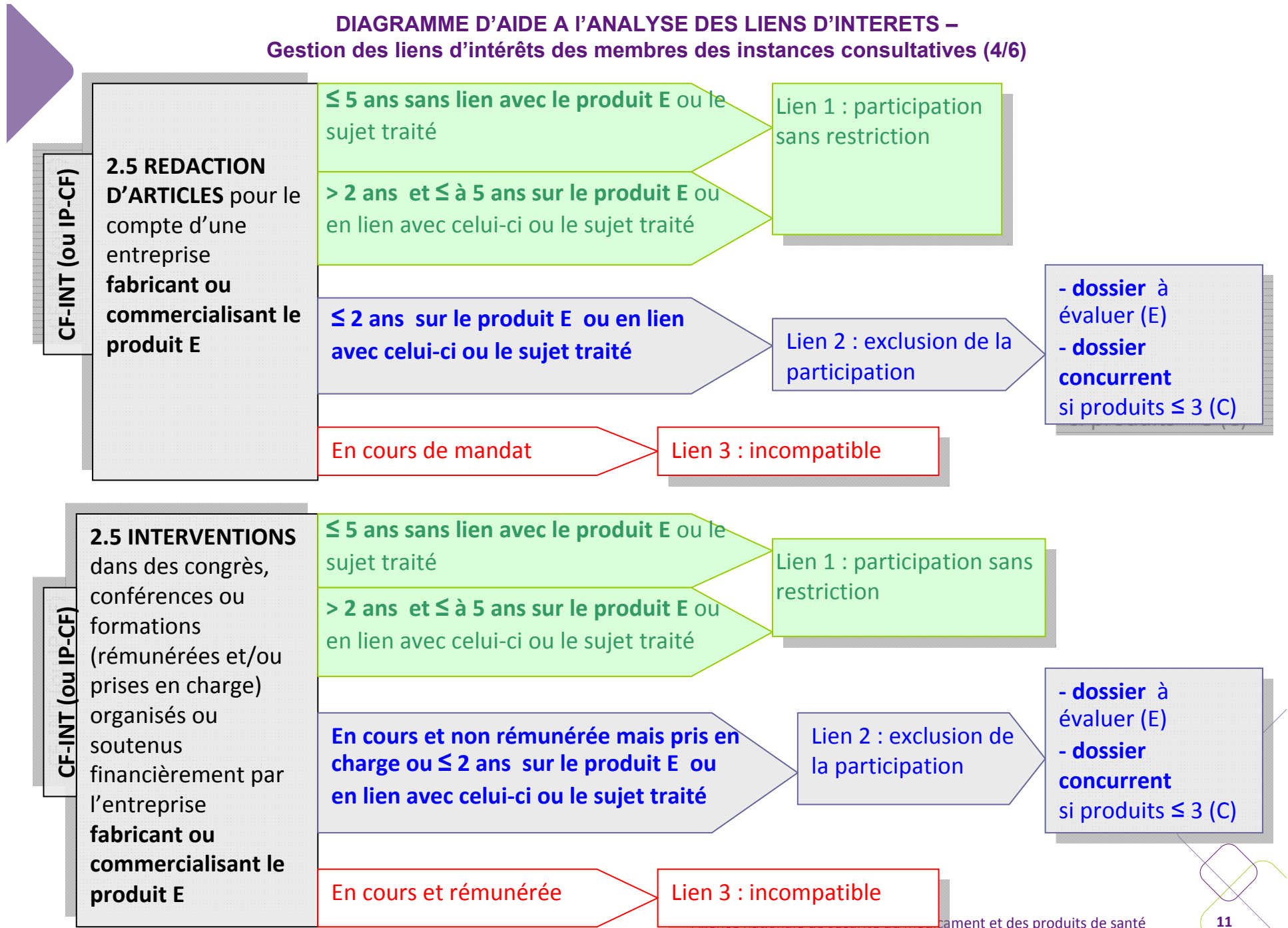
**DIAGRAMME D'AIDE A L'ANALYSE DES LIENS D'INTERETS –
Gestion des liens d'intérêts des membres des instances consultatives (2/6)**



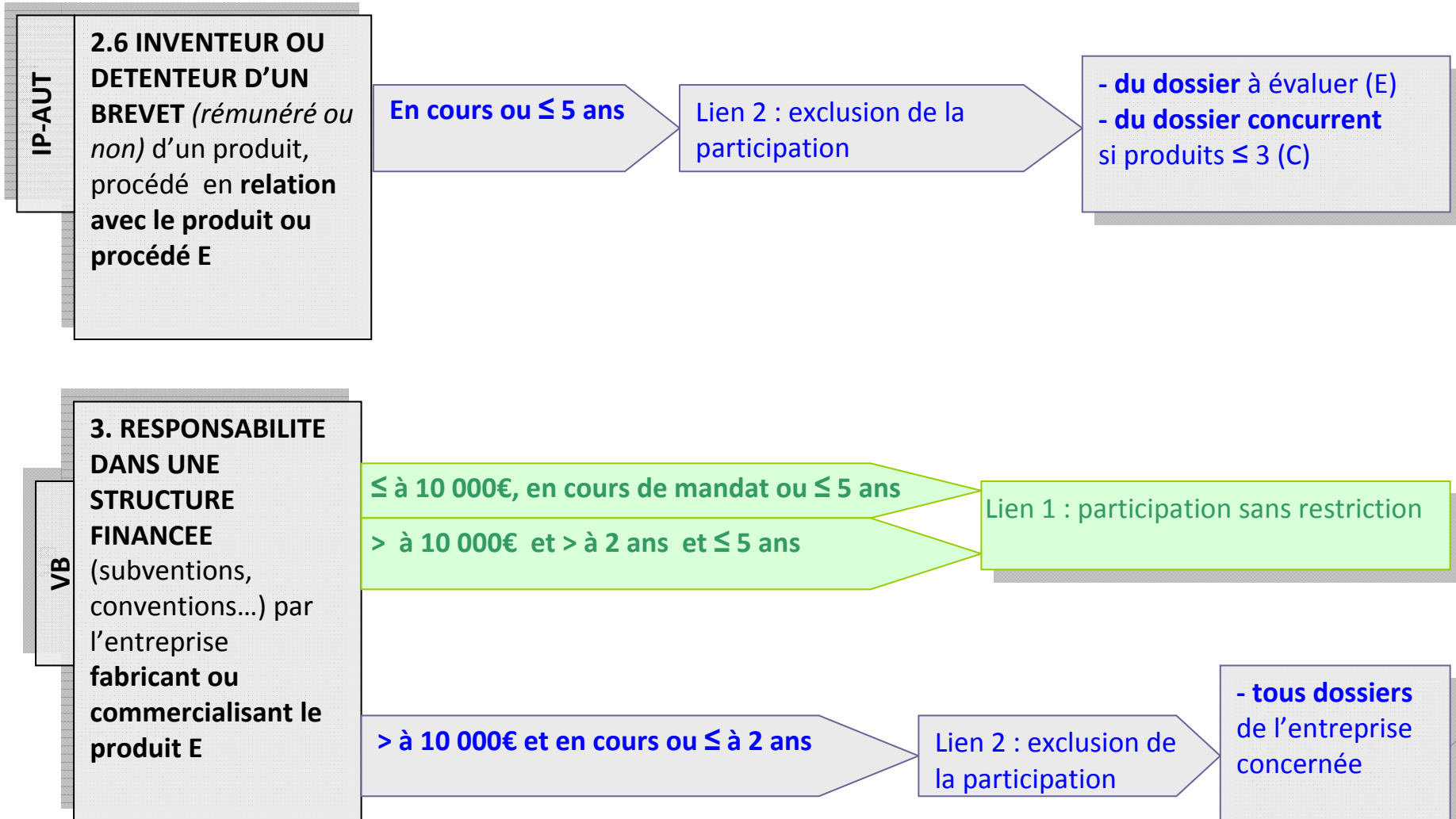
**DIAGRAMME D'AIDE A L'ANALYSE DES LIENS D'INTERETS –
Gestion des liens d'intérêts des membres des instances consultatives (3/6)**



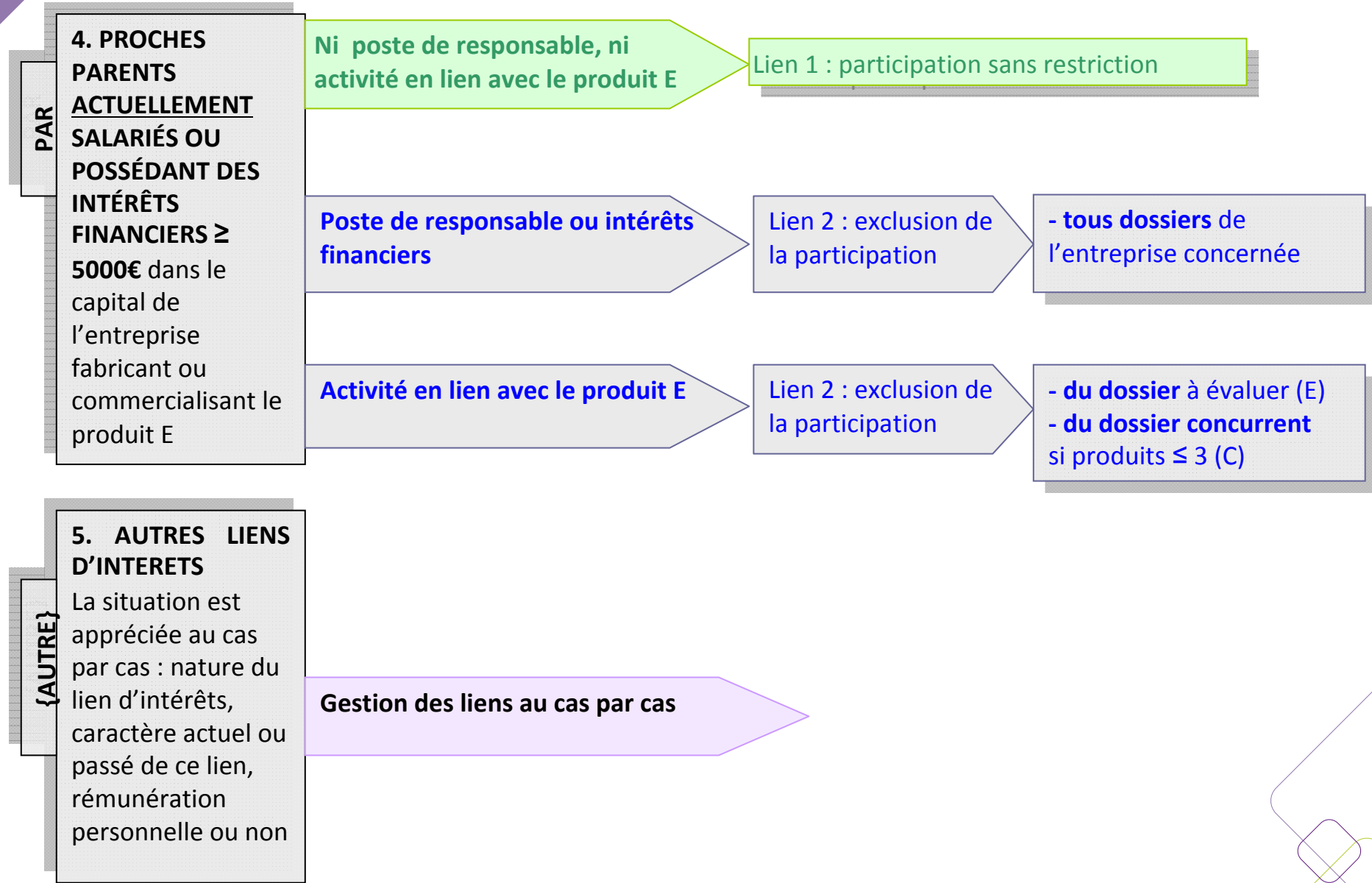
**DIAGRAMME D'AIDE A L'ANALYSE DES LIENS D'INTERETS –
Gestion des liens d'intérêts des membres des instances consultatives (4/6)**



**DIAGRAMME D'AIDE A L'ANALYSE DES LIENS D'INTERETS –
Gestion des liens d'intérêts des membres des instances consultatives (5/6)**



**DIAGRAMME D'AIDE A L'ANALYSE DES LIENS D'INTERETS –
Gestion des liens d'intérêts des membres des instances consultatives (6/6)**



The logo for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) features the lowercase letters 'ansm' in a bold, sans-serif font. The 'a' is purple, 'n' is green, 's' is blue, 'm' is purple, and the 'i' is green.

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Médicaments génériques

Philippe Vella

Directeur

Direction des médicaments génériques,
homéopathiques, à base de plantes et des préparations

4 décembre 2014



NOTIONS GENERALES

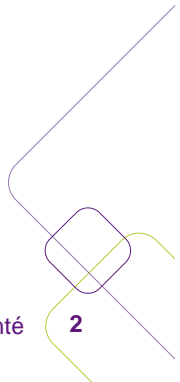
- Définition
- Comparaison princeps versus génériques
- Excipients
- Excipients à effets notoires
- Bioéquivalence
- Le répertoire des groupes génériques
- Substitution : 3 acteurs
- Les situations de substitution prudente



Le médicament générique est un médicament !

- **Qui présente un effet thérapeutique**
- **Qui peut présenter des effets indésirables**

Comme tout médicament...



Le médicament générique

◆ Un médicament c'est l'association :

- D'une substance active : à l'origine de l'effet thérapeutique recherché
- D'excipients : forme, aspect, couleur, goût du médicament

◆ Médicament générique :

- **Même composition en substance active que le princeps***
 - ❖ Même substance active (composition qualitative)
 - ❖ Même concentration (composition quantitative)
- **Bioéquivalence avec le princeps démontrée**

* Médicament **princeps** = médicament de référence



Génériques versus princeps

◆ Génériques identiques aux princeps ? : oui, sur certains points

- Composition qualitative et quantitative en substance active identique
- Même forme pharmaceutique
(à noter : cp et gélules à libération immédiate = même forme pharmaceutique)
- Profil d'efficacité et de sécurité identique (bioéquivalence démontrée)
- Et, mêmes :
 - ❖ Procédures d'AMM
 - ❖ Obligations des fabricants
 - ❖ Obligations en termes de pharmacovigilance
 - ❖ Suivi ANSM : inspection, contrôles...



Génériques versus princeps

- ◆ Un générique peut être différent d'un princeps au niveau :
 - Des excipients
 - De l'aspect : forme, taille, couleur, goût

- ◆ Même forme et même apparence : **possible mais pas obligatoire**
 - Depuis la loi du 29 décembre 2011 : disparition **en France** des obstacles liés au droit des brevets qui protégeaient l'aspect des princeps

Les excipients

- ◆ Substances inertes sans activité pharmacologique

- ◆ Utilisés pour :
 - Mettre en forme le médicament
 - Définir son aspect, sa taille, sa couleur et son goût

- ◆ Jouent un rôle dans :
 - Absorption
 - Stabilité

Les excipients

- ◆ Composition en excipients : génériques versus princeps
 - Différence possible réglementairement
 - Différence peut-être liée :
 - ❖ Au procédé de fabrication
 - ❖ A une protection brevetaire
 - Si différence, il faut alors :
 - ❖ Justifier le choix :
 - Qualitatif : quelle est la fonction des nouveaux excipients?
 - Quantitatif : concentration ?
 - ❖ Démontrer la compatibilité physico-chimique avec la substance active
 - ❖ Evaluer l'impact sur la biodisponibilité : absence d'impact +++
- ◆ Si excipients d'un générique différents de ceux du princeps alors :
 - Le générique peut être un cp bleu alors que le princeps est rouge...
 - Sirop générique goût banane, alors que princeps goût fraise...

Les excipients à effets notoires

- ◆ **Ne sont pas spécifiques aux génériques +++**
 - Présents aussi bien dans les princeps que dans les génériques

- ◆ Dans de rares cas :
 - Cause d'une mauvaise tolérance chez certains patients
 - ❖ Allergiques ou avec un syndrome d'intolérance particulier

- ◆ Si présents : précautions d'emploi pour ces catégories de patients

- ◆ Exemples :
 - Amidon de blé : contre-indiqué en cas d'allergie au gluten
 - Aspartam : source de phénylalanine / CI si phénylcétonurie
 - Huile d'arachide : CI si allergie à l'arachide

Les excipients à effets notoires

- ◆ Leur présence est signalée au niveau :
 - De l'emballage
 - De la notice
 - Du répertoire des génériques
 - Pour toutes les spécialités princeps ou génériques qui en contiennent
- ◆ A prendre en compte lors de la substitution +++
 - Si princeps **sans EAN** :
 - ❖ Choisir un générique sans EAN
 - ❖ Générique avec EAN : possible mais après interrogatoire du patient
 - ❖ Si princeps **avec un ou plusieurs EAN** :
 - ❖ Choisir un générique avec même(s) EAN ou sans EAN

NB : les génériques sans EAN permettent l'accès à des traitements jusqu'alors contre-indiqués chez certains patients car les princeps en contenaient +++

Bioéquivalence

- ◆ Une dose de médicament administrée donne un profil de concentration en principe actif qui produit un effet au cours du temps

- ◆ Donc, lorsque deux formulations :
 - Conduisent à des **profils pharmacocinétiques « similaires »**

 - Suite à l'**administration d'une même dose**

 - Par une **même voie d'administration** :
 - ❖ Elles sont dites **bioéquivalentes**

 - ❖ Et sont donc considérées **équivalentes sur le plan thérapeutique**

Bioéquivalence

Les essais de bioéquivalence

- ◆ Essais croisés (en général) :
 - Deux périodes séparées par un « wash-out »
 - Chaque volontaire (sain) est son propre témoin
- ◆ Prélèvements sanguins pour déterminer les profils pharmacocinétiques
 - 2 paramètres mesurés et comparés selon des méthodes validées :
 - ❖ C_{max} : concentration maximale en principe actif (PA) dans le plasma
 - ❖ AUC : aire sous la courbe des concentrations en PA au cours du temps
- ◆ Analyses statistiques
 - Il y a bioéquivalence si les **intervalles de confiance à 90 % des valeurs moyennes des AUC et C_{max}** sont inclus dans l'intervalle :
 - ❖ 80 % - 125 %, ou 90%-111% si marge thérapeutique étroite (écart faible entre concentrations efficaces et toxiques)
 - ❖ Tandis que le **rapport des moyennes lui-même est proche de 1**
= les paramètres observés pour le générique proches du princeps

Bioéquivalence

Attention

- ◆ Une mauvaise compréhension de la méthode statistique utilisée conduit à affirmer à tort qu'un médicament générique peut présenter une valeur moyenne de l'AUC ou de la Cmax 20 % inférieure ou 25 % supérieure à celle du médicament de référence

- ◆ **Analyse rétrospective conduite par la FDA**
 - Sur 2070 études de bioéquivalence menées entre 1996 et 2007
 - La différence moyenne entre princeps et génériques était de :
 - ❖ 3,56 % pour l'AUC (+/-2,85%)
 - ❖ et de 4,35 % pour la Cmax (+/- 3,54%)

Le répertoire des groupes génériques

- ◆ Etabli par l'ANSM / Site Internet ANSM
- ◆ Outil du pharmacien d'officine pour délivrer les génériques
- ◆ Liste :
 - Pour chaque princeps les génériques associés
 - Sous forme de tableaux appelés « groupes génériques »
 - ❖ Présentés par ordre alphabétique de DCI et voie d'administration
 - ❖ Pour chaque groupe : nom de la spécialité, dosage, forme, +/- EAN
- ◆ Le répertoire en quelques chiffres (Janvier 2014)
 - 1005 **groupes génériques**
 - 432 **principes actifs**
 - 1129 **spécialités de référence**
 - 7709 **spécialités génériques**
- ◆ Evolution envisagée : intégration dans la base de données du médicament

Le répertoire des groupes génériques

◆ Exemple

Groupe générique : BROMAZEPAM 6 mg - **LEXOMIL ROCHE COMPRIME BAGUETTE, comprimé quadrisécable**

| | Spécialités pharmaceutiques | Excipients à effet notoire |
|---|---|----------------------------|
| R | LEXOMIL ROCHE COMPRIME BAGUETTE, comprimé quadrisécable, ROCHE, ROCHE - BOULOGNE BILLANCOURT (exploitant). | Lactose. |
| G | BROMAZEPAM ARROW 6 mg, comprimé quadrisécable, ARROW GENERIQUES, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant). | Lactose. |
| G | BROMAZEPAM BIOGARAN 6 mg, comprimé quadrisécable, BIOGARAN, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant). | Lactose. |
| G | BROMAZEPAM CRISTERS 6 mg, comprimé quadrisécable, CRISTERS, CRISTERS - SURESNES (exploitant). | Lactose. |
| G | BROMAZEPAM EG 6 mg, comprimé quadrisécable, EG LABO - Laboratoires EuroGenerics, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS - BOULOGNE BILLANCOURT (exploitant). | Lactose. |
| G | BROMAZEPAM ISOMED 6 mg, comprimé quadrisécable, PLUS PHARMACIE SA, TEVA SANTE - COURBEVOIE (exploitant). | |

Substitution : 3 acteurs

◆ Le pharmacien

- 1999 : droit de substitution accordé aux pharmaciens
- Autorisation de substituer selon des règles précises :
 - ❖ La spécialité délivrée dans le **même groupe** que celle prescrite
 - ❖ **Pas d'opposition du médecin** : pas de NS sur l'ordonnance
 - ❖ Doit **indiquer sur l'ordonnance le nom du médicament substitué**
objectif : limiter le risque de confusion par le patient
 - ❖ Peut ne pas effectuer de substitution s'il estime que le changement peut influencer sur la qualité des soins délivrés au patient

Ex : chez un patient âgé et poly-médicamenté

Substitution : 3 acteurs

◆ Le médecin

- Encouragé à prescrire au sein du répertoire des génériques.
- Mais peut estimer que la substitution doit être évitée pour un patient donné
 - ❖ Mention « Non Substituable » sur l'ordonnance
 - ❖ ex : allergie à un excipient particulier, traitement difficile à équilibrer

◆ Le patient

- Incité à accepter les génériques : « tiers payant contre génériques »
- Refus de substitution possible, mais alors :
 - ❖ Doit faire l'avance des frais
 - ❖ Doit compléter feuille de remboursement
 - ❖ Remboursement sur la base du prix du générique



Substitution prudente

◆ Substitution à envisager avec une certaine prudence

- Dans certaines situations :
 - ❖ Selon la nature du **médicament**
 - ❖ Selon la nature de la **pathologie**
 - ❖ Selon la **population**
- Quel que soit le sens de la substitution :
 - ❖ Princeps vers générique
 - ❖ Générique vers princeps
 - ❖ Générique vers générique



Substitution prudente

◆ Selon la nature du médicament

● Lévothyroxine sodique

- ❖ Mise en garde sur le répertoire
- ❖ Médicament à marge thérapeutique étroite
- ❖ Ajustement posologique doit être très précis : équilibre thyroïdien sensible à de très faibles variations de doses
- ❖ Chez patients à risque : patients difficiles à équilibrer / atteints de troubles cardiovasculaires / femmes enceintes/ enfants / sujets âgés / cancer thyroïdien
 - Contrôle clinique + TSH 6 à 8 semaines après la substitution

● Patches de Fentanyl (dispositifs transdermiques)

- ❖ Mise en garde sur le répertoire
- ❖ Risque d'absorption transcutanée accélérée chez patients fébriles
- ❖ Chez sujets âgés et enfants : sensibilité accrue à la substance active
 - Risque de surdosage ou sous dosage





Substitution prudente

◆ Selon la nature la pathologie : épilepsie

- Anxiété anticipatoire : facteur à prendre en compte dans l'éventuel déclenchement d'une crise
- Dialogue avec le patient +++
- Si anxiété particulière : pas de substitution

◆ Selon la population :

- Chez enfants : prendre en compte problèmes potentiels d'acceptabilité (goût/couleur)
- Chez sujets âgés : sujets polymédicamentés +++



LE ROLE DE L'ANSM

- Evaluation
- Surveillance
- Inspection
- Contrôles
- Information

Rôle de l'ANSM

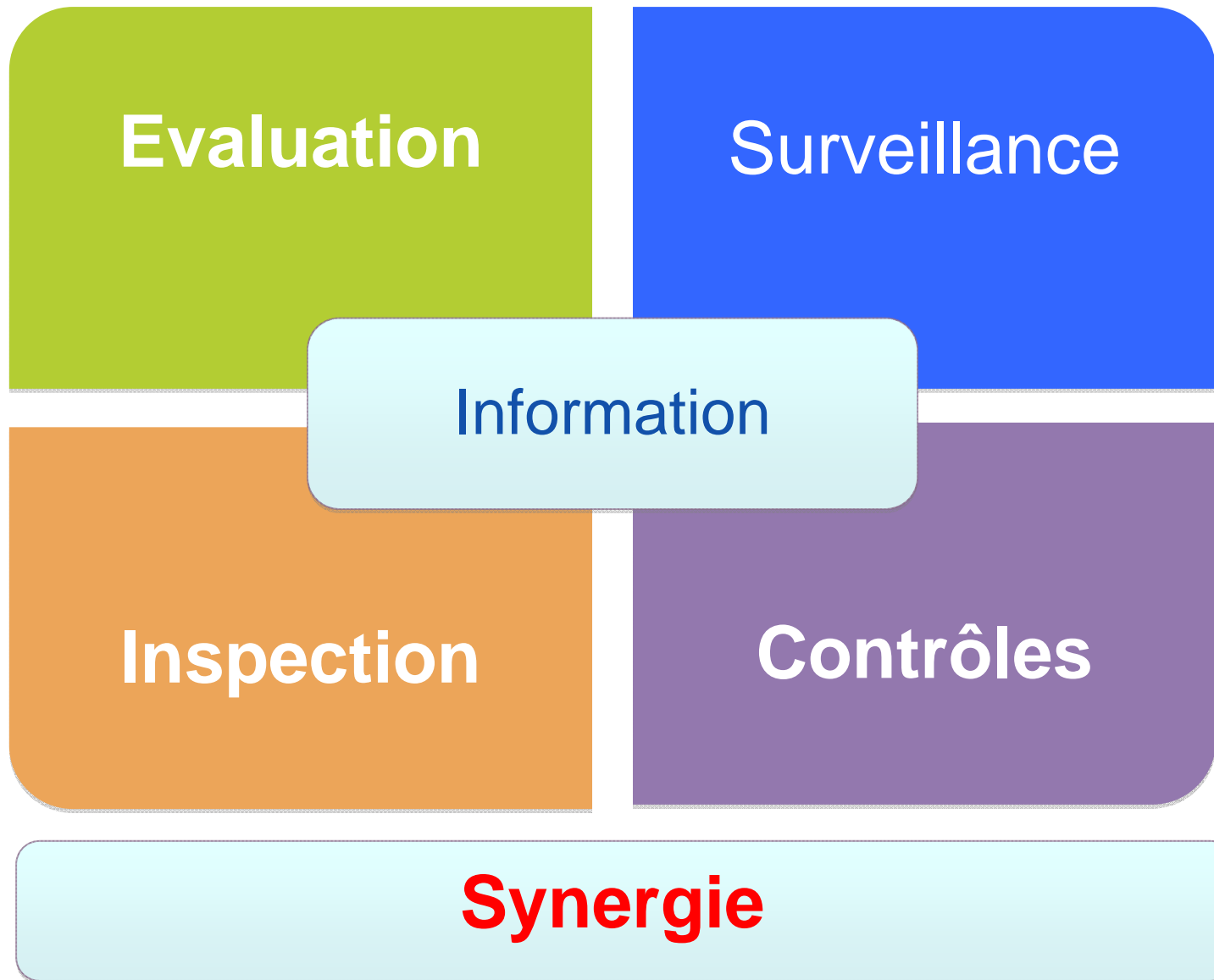
Qualité

Efficacité

Sécurité

Médicaments génériques et princeps

▶ Actions de l'ANSM



Evaluation des médicaments génériques

- ◆ Une direction dédiée à l'ANSM depuis octobre 2012
- ◆ Cette évaluation
 - Porte sur :
 - ❖ **Qualité pharmaceutique**
 - ❖ **Bioéquivalence**
 - S'appuie sur :
 - ❖ **Référentiels scientifiques harmonisés** (EMA, FDA, Japon...)
 - ❖ **Format de dossier international** (Europe – USA – Japon)
- ◆ **Même niveau d'exigence que pour princeps +++**

Surveillance des médicaments génériques

Effets indésirables (EI)

- ◆ Dispositif de déclaration : idem génériques et princeps
- ◆ Evaluation des EI :
 - par l'ANSM : idem génériques et princeps
 - Au niveau européen : détection automatisée du signal mise en place par l'EMA : prise en compte de l'ensemble des EI (princeps et génériques)

Erreurs ou risques d'erreurs médicamenteuses

- ◆ Signalements d'erreurs liées aux génériques (guichets erreurs médicamenteuses)
 - Erreurs liées à :
 - ❖ Similitudes ou différences de **conditionnements** (princeps/génériques)
 - ❖ **Confusion nom du médicament** / nom du laboratoire du générique
 - ❖ **Formes pharmaceutiques différentes** (princeps/génériques)
- ➔ *Risque de confusions, d'abandons de traitements, de non adhésion des patients (impact sur l'observance thérapeutique ++)*

Surveillance des médicaments génériques

Publicité des médicaments génériques

- ◆ Contrôle identique génériques / princeps
- ◆ Ces publicités
 - **Pour génériques**

Doivent mentionner

 - ❖ L'appartenance à la catégorie des spécialités génériques
 - ❖ Le nom de la spécialité de référence
 - ❖ L'inscription au répertoire des génériques
 - **Pour princeps**
 - ❖ Pas de mentions laissant supposer une absence de similarité
« Imité, jamais égalé... »

Inspection des médicaments génériques

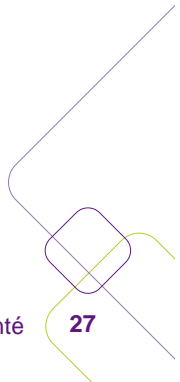
3 programmes

- ◆ Inspection des activités de **fabrication** (BPF)
- ◆ Inspection des **essais**
- ◆ Inspection des activités de **pharmacovigilance**



Inspection des activités de fabrication

- ◆ Objectif des inspections = évaluer :
 - **Respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)**
 - ❖ Y compris la réalisation des audits des fabricants de substances actives (SA) par les fabricants de médicaments
 - **Respect des spécifications détaillées dans les dossiers d'AMM**
 - ❖ Matières premières (substances actives et excipients)
 - ❖ Médicaments (produits finis)

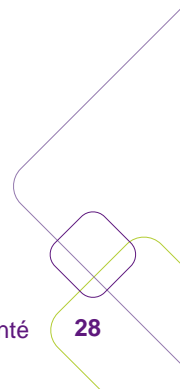




Inspection des activités de fabrication

- ◆ **Etablissements pharmaceutiques (EP) fabricants**
 - **Pas d'EP « spécifiques médicaments génériques » ++**
 - Les EP sont inspectés par l'ANSM en utilisant une méthode de programmation basée sur les principes de la gestion du risque

- ◆ **Inspections des fabricants menées par l'ANSM**
 - **Substances actives : 100 inspections/an**
 - **Médicaments : 250 inspections/an**



Inspection des activités de fabrication

◆ Coordination européenne et internationale

- Optimisation de l'évaluation du respect des BPF menée dans pays tiers :
 - ❖ Inspections conjointes
 - ❖ Echanges sur programmes et résultats des inspections

◆ Programme d'inspection coordonnée de fabricants de substances actives

- ❖ Lancé en 2008
- ❖ Associe : **Europe** (EMA / EDQM) - **USA** (FDA) - **Australie** (TGA)
- ❖ A permis l'inspection de près de **1000 sites**

Inspection des activités de fabrication

◆ Bilan

● Fabricants de substances actives

- ❖ **Disparité** entre Europe et pays tiers (Chine et Inde ++)
- ❖ **Audits des fournisseurs à renforcer** (responsabilité fabricants PF)
- ❖ Mais résultats :
 - **Globalement satisfaisants** / sécurité médicaments
 - Confirmés **par les contrôles** des laboratoires ANSM

● A noter

- ❖ Depuis juillet 2013 (application directive 2011-62)
- ❖ **Renforcement des exigences vis à vis importation de SA**
- ❖ Respect des BPF : « Confirmation écrite » par autorités pays d'exportation

Inspection des essais

◆ Programme

- Spécifique - en augmentation depuis 10 ans
- Inspection des sites les plus à risque pour médicaments marché Fr / Europe

◆ Coopération européenne et internationale +++

- Exemple :
 - ❖ 2012 problèmes sur site USA relevés par FDA Impact AMMs en Europe

◆ Bilan ANSM

- **Environ 60 inspections d'essais/an** (dont bioéquivalence)
 - ❖ **Dont 1/3 en pays tiers**
- Résultats
 - ❖ **Quelques falsifications** mises en évidence
 - ❖ **Arrêt des procédures d'AMM** des médicaments concernés
 - ❖ **Tendance à l'amélioration**

Inspection des activités de pharmacovigilance (PV)

- ◆ Programmes communs princeps et génériques
- ◆ Programme approfondi dédié à la PV mis en place depuis 2007
 - Inspections programmées
 - ❖ Système de PV des exploitants des AMM
 - ❖ **15 à 20 inspections / an**
 - Inspections **ciblées**
 - ❖ Suite signal alertant sur défaillances avérées ou potentielles du système PV sur exploitants gérant majoritairement des génériques
- ◆ Résultats :
 - **Pas de différence constatée sur les systèmes de PV**
 - ❖ des établissements gérant majoritairement des génériques
 - ❖ et ceux des autres établissements
 - Tant sur le **nombre** que sur la **nature** des défaillances identifiées

Contrôles des médicaments génériques

- ◆ Pour les **génériques** : contrôles mis en place **dès 1999**
- ◆ Contrôles
 - **matières premières**
 - **et produits finis**
- ◆ 2 axes :
 - Contrôles « **programmés** »
 - Contrôles « **ciblés** »
 - ❖ Si suspicions de défauts de qualité
 - ❖ Si facteurs de risques potentiels détectés à l'occasion d'inspections
 - ➡ Prélèvements sur place
- ◆ Programmes **nationaux** et **européens**
 - **Génériques plus contrôlés** (en volume) **que princeps +++**
 - Contrôles comparatifs versus princeps
- ◆ **Peu de non conformités constatées** / sans impact ou faible sur sécurité
 - ➡ mise en place de mesures correctives adaptées

Contrôles des matières premières

◆ Bilan national (2007-2013) :

● Contrôles

❖ **Programmés** : 81 familles de principes actifs – **780 lots**

❖ **Ciblés** : **41 lots**

● Résultats :

❖ **29 non conformités détectées**

❖ Teneur en impuretés ou en eau, **un peu supérieures aux spécifications**

➡ Mise en place de mesures correctives adaptées



Contrôles des produits finis

◆ Bilan national (2007-2013) :

● Contrôles programmés

❖ **1046 génériques** (et 258 princeps)

❖ **41 non conformités (3,9 %)** (princeps : 5 non conformités = 2 %)

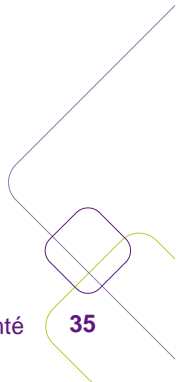
- Impuretés / sécabilité / notice - étiquetage

● Contrôles ciblés

❖ **61 génériques**

❖ **6 défauts de qualité**

➡ mesures correctives mises en place



Contrôles : programme européen

- ◆ Echanges d'échantillons et de résultats de contrôles entre Etats membres
 - ANSM
 - ❖ a contrôlé **304 médicaments** (spécialités)
 - ❖ a bénéficié du **contrôle de 421 spécialités** (avec AMM en France)
 - **Génériques = 90 % des médicaments du programme d'échanges**
 - **Aucune alerte sérieuse**

- ◆ Exemple du clopidogrel (Plavix)
 - Contrôles de 12 produits finis et de 10 matières premières
 - Par laboratoires européens (dont France et Allemagne)
 - Étude complétée par contrôles de 18 génériques avec AMM France
 - Conclusion : **bonne qualité de ces médicaments**

- ◆ En 2014 : contrôle prévu des génériques du telmisartan et du pramipexole (procédures centralisées)



Information

- ◆ Information **globale et factuelle** sur les médicaments génériques

- Rapport ANSM / Questions réponses (2012) : mise à jour 2015

- ◆ **Plan de communication gouvernemental** sur les génériques : **2015**



Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.

The logo for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) features the lowercase letters 'ansm' in a bold, sans-serif font. The 'a' is purple, 'n' is green, 's' is blue, 'm' is purple, and the 'i' is green.

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Médicaments génériques

Philippe Vella

Directeur

Direction des médicaments génériques,
homéopathiques, à base de plantes et des préparations

4 décembre 2014

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Médicaments en pédiatrie : activités de l'ANSM

Comité d'interface Associations de Patients

Delval Cécile

Directeur

Direction Evaluation

4 décembre 2014



Médicaments en pédiatrie : activités de l'ANSM

1. Participation à l'EMA au Comité Pédiatrique et aux groupes de travail / pédiatrie

- Evaluation des Plans d'investigations
Pédiatriques**
- Autres travaux pédiatriques**

2. Groupe de Travail Externe(GTE) pédiatrie

3. Soutien à la recherche

1. Activités EMA

Objectifs Règlement pédiatrique européen 1901/2006

- ◆ Faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique
- ◆ En assurant un haut degré de qualité quant à la recherche, l'évaluation et à l'AMM des médicaments
- ◆ Améliorer la mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments chez l'enfant

☞ **Combinaison d'obligations et d'incitations pour développer des médicaments adaptés**

Principales mesures depuis 2007

◆ Comité pédiatrique (PDCO) à l'EMA

- Etats-Membres, associations de patients*, associations professionnels de santé
- Evalue les PIPs et participe aux autres travaux pédiatriques européens (avis scientifiques, reco.)
- ✎ *Eurordis, European AIDS Treatment Group (EATG), European Haemophilia Consortium, Foundation Salvatore Maugeri IRCCS
- ✎ Participation des enfants : concept paper 2012, questionnaire nov. 2014 (cf. retour ISIS, préférence participation sur des sujets globaux)

Principales mesures depuis 2007

◆ Définition Plan d'investigation Pédiatrique

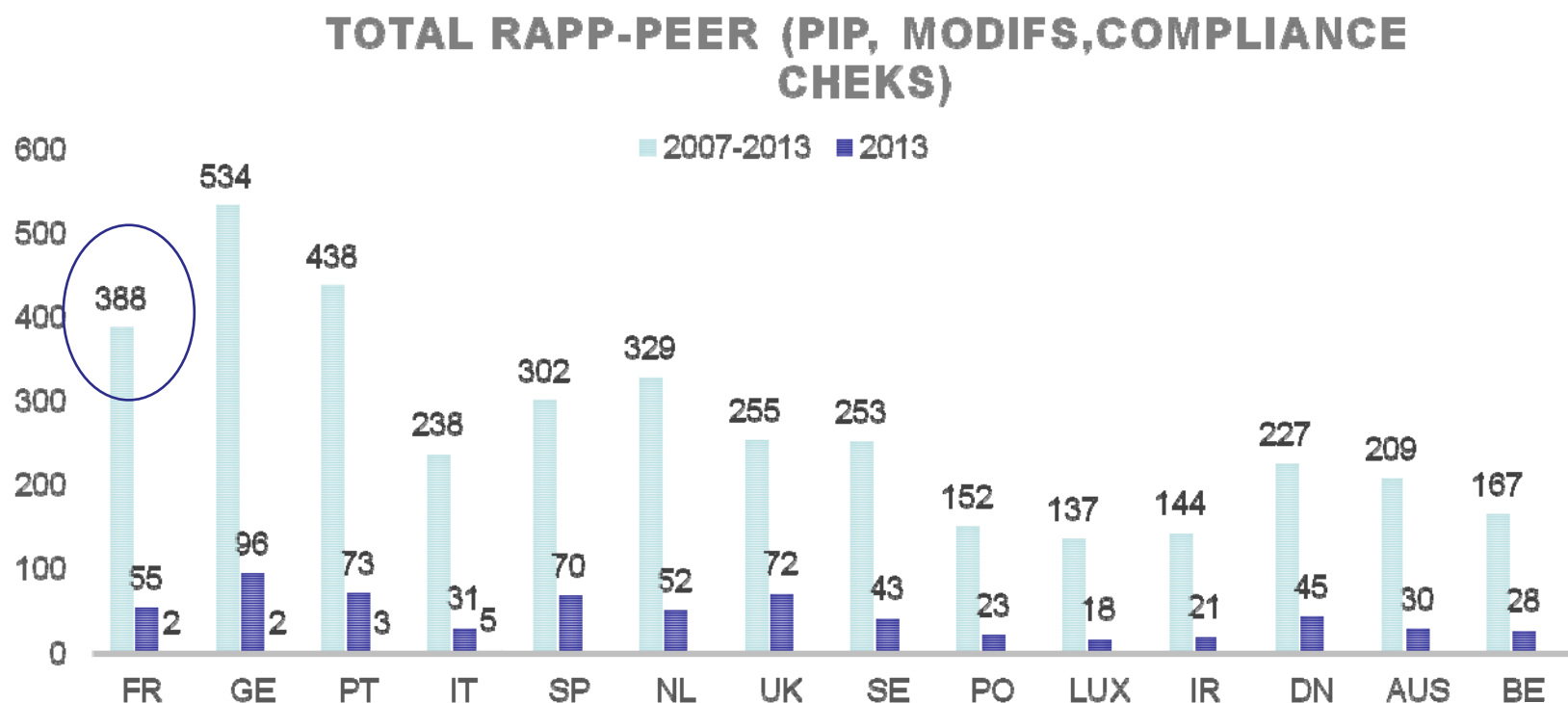
- Documents d'évaluation soumis par les firmes, avec des sections administratives, médicales, dérogations de développement pédiatrique (« waiver ») et reports (« deferral »)
- Ensemble des mesures pharmaceutiques, précliniques et cliniques détaillées, pour le développement des médicaments pédiatriques
- ☞ Avis « binding » de l'opinion du PIP
- ☞ Pour toute demande d'AMM nouvelle, variation de type 2 (indication, formulation/voie d'adm.), PUMA
- ☞ Demande d'AMM **nationale, DC-RMP, centralisée**

Nombre de dossiers PIPs FR (rangs / EM : 1- 4)

Participation conséquente de l'ANSM, depuis le début :

👉 Positionnée au 3e rang en nombre de dossiers PIPs évalués (rapporteur et peer-reviewer = co-rapp)

👉 Dans les 4 premiers pays chaque année



► Contribution ANSM - PIPs

Données EMA

| Evaluation des Plans d'Investigation Pédiatrique | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|---|------|------|------|------|------|
| Nombre de dossiers PIP France rapporteur-peer-reviewer (corapp) | 66 | 66 | 50 | 58 | 55 |
| Pourcentage par rapport au nombre total de PIP évalués | 8,8% | 7,1% | 7,6% | 7,2% | 7,9% |

Recommandations EMA / développement pédiatrique : en 2014

- ◆ Guidelines/concept paper EMA, workshops / PDCO-FR
 - ☞ Duchenne (FR « PDCO coordinator », 2013/14)
 - ☞ Formulation (pharmaceutical development of medicines for paediatric use 2014, workshop 1 déc. 2014)
 - ☞ Excipients (FR coord. ; FR rapp. Ethanol report, Q&A 2013/14 ...)
 - ☞ Concept paper extrapolation (+ synopsis PIP E-M&S)
 - ☞ Pharmacovigilance (GL draft 2014, PDCO/FR)
- ◆ Workshops, working groups PDCO (/ FR)
 - ☞ Dose-finding / children section (4-5 déc. 2014)
 - ☞ Hépatite C développement pédiatrique (9 déc. 2014)
 - ☞ Gaucher (strategic collaborative approach EMA-FDA 2014 consultation)
 - ☞ Nonclinical working group, PV/PRAG WG, extrapolation WG

Inventaire européen besoins pédiatriques

- Mise à jour périodique par le PDCO (créé sur la base du rapport des données hors AMM par EM en 2011)
- Priorités de projets CE de recherche et développement

CARDIOVASCULAR THERAPEUTIC AREA

Refer to the therapeutic areas of nephrology [e.g. for ACE-inhibitors, diuretics, calcium-antagonists, AT-II receptor antagonists ('sartans')] and metabolism [e.g. for 'statins'] as soon as they are published.

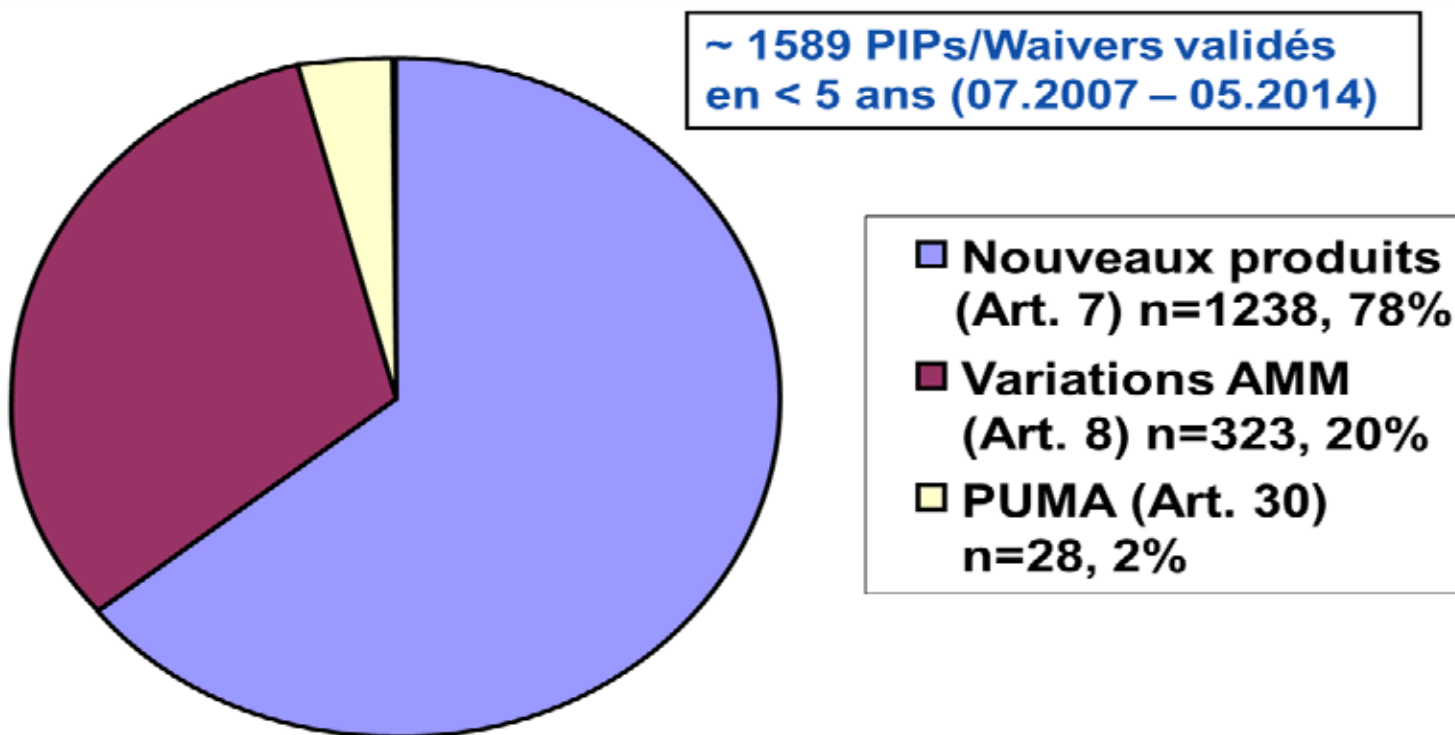
| Product | Needs |
|---|---|
| Inotropes, Phosphodiesterase Inhibitors, Inodilators, Vasodilators | |
| Arginine-vasopressin | For treatment of cardiogenic shock: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Data on PK/dose, safety and efficacy ▪ Age appropriate formulation |
| Bosentan | PIP agreed for 'treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH)' |
| Dobutamine | PIP agreed for 'treatment of neonatal circulatory failure' |
| Dopamine | PIP agreed for 'treatment of vascular hypotension disorder' For prevention and treatment of low cardiac output syndrome (LOCS): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Data on safety and efficacy |
| Epinephrine (adrenaline) | For prevention and treatment of low cardiac output syndrome (LOCS): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Data on dose, safety and efficacy ▪ Age appropriate formulation for neonates. |
| Levosimendan | For treatment of heart failure, and prevention and treatment of low cardiac output syndrome (LOCS): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Data on dose, safety and efficacy |
| Nitric oxide (NO) | For treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Data on efficacy and safety in preterm infants below 34 weeks of gestational age (GA) |

▶ Paediatric Use Marketing Autorisation (PUMA)

- ◆ S'applique aux « vieux » médicaments, qui ne sont plus protégés par un brevet
 - ◆ Basé sur le volontariat et le dépôt d'un PIP
 - ◆ Protection de 10 ans (8 ans pour les données et 2 ans pour la commercialisation)
 - ◆ Financement UE possible (FP7, ...)
-
- ☞ Midazolam (Buccolam) et propranolol (Hémangioliol)
 - ☞ Règlement pédiatrique modifié en 2014 : obligation de développement restreint aux classes d'âge avec besoin médical (propositions du PDCO)

Règlement pédiatrique: bilan intermédiaire

- ◆ Retour d'expérience préliminaire: 1600 PIPs
 - 64% avec dérogation
 - > 50% progressent a priori (PIPs annual reports)



* Données publiées par le PDCO (mai 2014)

Impact de la réglementation pédiatrique : bilan intermédiaire à 5 ans

Données* sur les médicaments en pédiatrie suite à la mise en place de la réglementation (de 2007 à 2011)

| | Procédures centralisées soumises à la réglementation | Procédures nationales (DCP, MRP) | Total |
|--|--|----------------------------------|-------|
| Nouvelles AMM avec indications pédiatriques (IP) | 10 | 3 | 13 |
| Nouvelles IP pour les produits déjà autorisés | 18 | 12 | 30 |
| Nouvelles formes pharmaceutiques adaptées à la pédiatrie (produits déjà autorisés) | 3 | 6 | 9 |

*: chiffres fournis par le PDCO et qui prennent en compte les procédures art. 45 et 46

Impact de la réglementation pédiatrique

Nombre d'enfants recrutés dans les essais cliniques
(source: EC report, 2013)

règlement pédiatrique EU



| Number of subjects in clinical trials in Europe | 2007 | 2010 | 2011 | 2012 9% of CT |
|--|------------|--------------|---------------|------------------|
| Preterm newborns (< 0 d.) | 0 | 82 | 2 281 | 1 712 |
| Newborns (0-27d.) | 0 | 169 | 1 105 | 1 172 |
| Infants and toddlers (1m - < 2 y.) | 21 | 351 | 2 788 | 3 14 1 |
| Children (2 y. - <12 y.) | 181 | 2 055 | 10 325 | 20 677 |
| Adolescents (12 y. - <18 y.) | 111 | 2 861 | 9 054 | 13 193 |
| Total paediatric population | 313 | 5 518 | 25 553 | 39 895 |
| Number of paediatric trials | 355 | 379 | 334 | 332 |



Groupe de Travail Pédiatrie (GTP)

- ◆ **Membres:** 19 experts en pédiatrie dans différents domaines thérapeutiques, en galénique, en pharmacocinétique, ...

☞ Appel à candidature ANSM

- ◆ **Quand :** 3 GTP / an

☞ 10 mars, 9 juin, 3 novembre 2015

- ◆ Appui scientifique et réglementaire, afin de répondre aux besoins thérapeutiques, de formulation ...



Soutien à la recherche

◆ Subvention d'études par l'ANSM

2014 : 17% dédiés à la pédiatrie

2013 : 18%

2012 : 29%

*Ex : **EREMI** (“Relationship between ADRs & unlicensed/off-label drug use in hospitalized children : an observational, multi-center, prospective study”)*

Ex : “Antiepileptic treatment in Dravet Syndrome : an additional complexity for the families”, Alliance Syndrome Dravet

En conclusion

- ◆ Implication forte de l'ANSM dans les problématiques pédiatriques, au niveau européen (PDCO) et national (GTE pédiatrie)
 - Evaluation des Plans d'Investigations Pédiatriques (y compris qualité et préclinique)
 - Recommandations, informations dans tous les domaines du développement pédiatrique, aux niveaux national et européen
 - Participation à l'inventaire des besoins
 - Financement de la recherche



Perspectives 2016

- ◆ Sensibilisation de l'ensemble des évaluateurs ANSM à la pédiatrie (formation)
- ◆ Recrutement de nouveaux experts à l'ANSM
- ◆ PDCO
 - Propositions à la CE en vue de l'évolution du règlement pédiatrique
 - « Early discussion » / firmes, avant le PIP
 - Participation enfants (questionnaire)
 - Renforcement de la coordination internationale (FDA : PSP) et européenne (avec le CHMP, SAWP, PRAC ...)



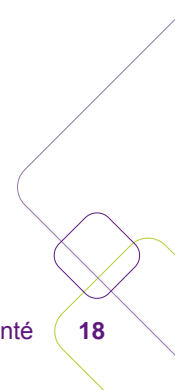
Merci


Evaluateur Référent Pédiatrie à l'ANSM (Direction de l'Evaluation) :

sylvie.benchetrit@ansm.sante.fr



Annexes





Références « pédiatrie », disponibles sur internet (EMA-ANSM) et actualisés

- ◆ EMA : Résumés des Opinions des PIPs “Opinions and decisions on paediatric investigation plans”

- Par domaine thérapeutique et substance active

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fpip_search.jsp&murl=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d129&searchkwByEnter=false&alreadyLoaded=true&startLetter=View+all&keyword=Enter+keywords&searchType=Invented+name&taxonomyPath=Pain&treeNumber=

- ◆ EMA : « Inventory of paediatric needs »

- Par domaine thérapeutique

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000096.jsp&mid=WC0b01ac05800260a1

- ◆ ANSM : médicaments en pédiatrie, réglementation relative aux médicaments pédiatriques, ...

- GT Pédiatrie: membres, ODJ-CR actualisés

<http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie>



Soutien à la recherche

◆ Subvention d'études par l'ANSM

◆ 2014

- ◆ Méthodes de déclenchement du travail et issues périnatales : étude prospective, en population, en France
- ◆ Médicaments administrés pendant la grossesse

◆ 2013

- ◆ Impact de l'exposition in utero aux AINS et paracétamol sur le développement précoce et la maturation des organes reproducteurs
- ◆ Evaluation informatisée adossée à une cohorte nationale Maladie Rare, de la balance bénéfique/risque des traitements immuno-modulateurs prescrits chez l'enfant pour une cytopénie auto-immune

◆ 2012

- ◆ Impact des antalgiques sur le testicule humain foetal et adulte
- ◆ “Antiepileptic treatment in Dravet Syndrome: an additional complexity for the families”, Alliance Syndrome Dravet
→ poster European Congress on Epileptology, 2014

Structure du PIP, Summary report & opinion PIP

A: Administrative, informations sur le produit (résumé PIP)

B: Clinique

- Pathologie ciblée, spécificités enfants vs adultes
- Informations produit (mode d'action) et thérapeutiques
- Discussions besoins thérapeutiques / intérêt du produit

C: Demande de(s) dérogation(s) complète / partielles (“waiver”)

D: Stratégie de développement chez l'enfant

- Données existantes (adultes et enfants) et stratégie de développement (classes d'âges, extrapolation /M&S, timelines)
- Synopsis des études Q, Précl, Clin. ☞ « *Opinion de PIP* » binding

E: Demande de report (deferral)

☞ « Summary report PIP » = PIP + comments Rapp, Peer-R (coRapp), EMA coordinator ☞ minutes D30, D60, D90, D120

Membres du Groupe de Travail Pédiatrie (GTP, 2014)

AIACHE Jean-Marc (Qualité / galénique, excipients)
DAUD Patrick (Néonatalogie)
BARUTEAU Julien (Maladies métaboliques)
BAVOUX Françoise (Pharmacovigilance)
BENSMAN Albert (Néphrologie pédiatrique)
BLASCO-RESPAUD Hélène (Pharmacocinétique-pharmacologie, biologie)
BUI Stéphanie (Pneumologie pédiatrique / mucoviscidose)
DURANDY Yves (Réanimateur, chirurgie cardiaque)
FONTAN Jean-Eudes (Qualité / pharmacie hospitalière)
LABRUNE Philippe (Pédiatrie / maladies rares métabolisme hépatique)
MOSCA Alexis (Hépto-gastro-entérologie pédiatrique)
MAURAGE Chantal (Nutrition, hépto-gastro-entérologie pédiatrique)
PINARD Jean-Marc (Neurologie pédiatrique / épilepsie)
PLOIN Dominique (Urgences pédiatriques, infections, épidémiologie)
RACLE Bruno (Pédiatre allergologue)
ROHRLICH Pierre (Hématologie, immunologie pédiatriques)
TARRAL Eliane (Onco-hématologie, immunologie pédiatriques)
TAYLOR Patricia (Anesthésie-réanimation pédiatrique)
ZHAO Wei (Pharmacocinétique-pharmacologie)

Lien internet : <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Groupes-de-travail/>

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.