

Direction de l'évaluation

Pôle accès à l'innovation - développement

# Réunion du sous-groupe de travail sur les médicaments utilisés en Pédiatrie avec les Associations de Patients et d'Usagers du Système de Santé Réunion du 15 février 2017

**Participants :**

Représentants de l'ANSM		Présent	Absent
Dominique MARTIN	Directeur général ANSM		x
Elodie CHAPEL	Direction de l'évaluation – Directrice	x	
Sylvie BENCHETRIT	Direction de l'évaluation – Référent pédiatrique	x	
Joséphine GERACI	Direction des Affaires Juridiques – Pôle juridique	x	
Valérie SALOMON	Directrice, Direction des médicaments génériques	x	
Caroline VILAIN	Direction des médicaments génériques	x	
Représentants des associations de patients et d'usagers du système de santé			
Hélène GAILLARD	Association Maladie Foie Enfants	x	
Catherine VERGOLY	ISIS - Association des parents et amis des enfants traités à l'Institut Gustave Roussy	x	
Christophe DUGUET	AFM Téléthon	x	
Christine VICARD	Maladies rares info services	x	
Nathalie TELLIER	UNAF ( <i>au téléphone</i> )	x	
Nathalie COQUE	Alliance syndrome de Dravet		x
Hélène POLLARD	Sol En Si/TRT5		x

## ORDRE DU JOUR

---

1) Introduction .....	3
2) Règlement européen relatif aux médicaments à usage pédiatrique.....	3
• Retour du Comité Pharmaceutique 19/09 sur la pédiatrie avec présentation du bilan à 10 ans	3
• Consultation publique de la Commission européenne, ouverte jusqu'au 20 février : échange suite aux questions adressées.....	6
• Bref retour du groupe de travail en oncopédiatrie académiciens-associations patients-firmes-réglementaires EMA 30-31/01 .....	8
3) Point sur les préparations magistrales.....	8
4) Conclusion .....	9

*La séance est ouverte.*

## **1) Introduction**

---

L'Agence souligne qu'il était important de prévoir une réunion du sous-groupe de travail sur les médicaments utilisés en pédiatrie malgré le délai court de réponse donnée par la Commission Européenne, afin d'entendre les remarques et interrogations des associations de patients et d'usagers en amont de la clôture de la consultation publique sur le règlement pédiatrique européen. Catherine Vergely (ISIS) indique qu'une réunion se tiendra le lendemain à ce sujet.

## **2) Règlement européen relatif aux médicaments à usage pédiatrique**

---

- **Retour du Comité Pharmaceutique 19/09 dédié à la pédiatrie avec présentation du bilan à 10 ans**

*Une présentation intéressant ce point est diffusée à l'ensemble des participants.*

L'agence rappelle que le premier objectif du règlement européen 1901-2006 est de faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique en assurant un haut degré de qualité quant à la recherche et développement pour l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments pédiatriques. Le second objectif vise à améliorer la mise à disposition d'informations des médicaments chez l'enfant, qu'elles soient positives ou négatives.

Conformément au point 2 de l'article 50 du règlement européen 1901-2006, la Commission européenne devait remettre au Parlement européen et au Conseil européen un second rapport sur la mise en œuvre du règlement, au plus tard le 26 janvier 2017, avec un recul de 10 ans. Le premier rapport, concernant le bilan à 5 ans, date quant à lui de 2013. Le nouveau rapport présente une analyse de l'impact économique des récompenses et des incitations ainsi qu'une analyse des répercussions estimées du règlement sur la santé publique.

Un Comité pharmaceutique exceptionnel dédié à la pédiatrie s'est tenu le 19 septembre 2016 à la Commission européenne, et se composait d'au moins un représentant par Etat membre. Trois présentations s'y sont déroulées : le bilan à 10 ans de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et du Comité Pédiatrique (PDCO), une analyse des répercussions estimées du règlement sur la santé publique et les résultats de l'étude d'impact économique des récompenses et des incitations réalisés par un cabinet de consulting (Ecorys); enfin, un rapport de l'EMA-PDCO relatif à son retour d'expérience.

Ensuite, des discussions ont eu lieu avec les représentants de chaque Etat-membre et de la Commission européenne pour partager des retours d'expérience depuis 10 ans dans le domaine du médicament pédiatrique. Des pistes de réflexion ont ensuite été identifiées et ont été reprises dans les éléments de réponse de la consultation publique.

Les chiffres du rapport montrent une augmentation des essais cliniques en pédiatrie, qui sont passés de 8,2% en 2007 à 11,5% en 2015. Ainsi, plus d'un développement sur dix inclut des enfants. De plus, les classes d'âges inférieures, dont les nouveau-nés, apparaissent de plus en plus concernées lors des 3 dernières années.

Les médicaments pédiatriques ont augmenté et les indications de manière encore plus conséquente afin d'obtenir une extension de brevet de 6 mois. Les réactualisations d'AMM sont plutôt apparues en lien avec le worksharing (articles 45-46 du règlement, qui concernent l'évaluation des résultats des essais cliniques pédiatriques, à soumettre aux autorités au plus tard 6 mois après la fin des études).

Les règlements dédiés aux enfants aux États-Unis datent des années 1990, modifiés dans les années 2000, avant le règlement européen effectif à partir de 2007. Ce dernier apparaît plus contraignant, car il concerne l'ensemble des produits et exige la soumission en amont des Plans d'Investigation Pédiatriques (PIPs), à savoir dès les résultats PK de la phase I chez l'adulte (cf formulation), alors que les États-Unis ciblent en particulier les produits biologiques - bien que tous les produits soient concernés -, à soumettre plus tard, en phase II. Les règlements européens ont permis d'avantage d'AMM en pédiatrie (indications, nouveaux produits), comparativement au Canada ou au Japon, en particulier quand un développement chez l'adulte était lié. A noter plus de médicaments nouveaux autorisés en Europe comparativement aux USA. Les développements pédiatriques tendent à être multicentriques sur plusieurs pays, et peuvent bénéficier à l'ensemble des pays. Ainsi, les autorisations au Canada ont par exemple bien augmenté ces dernières années. Ce pays participe aux discussions avec la FDA, et le Japon est en lien avec l'EMA et la FDA.

Il est noté pour l'ensemble des Etats-membres une diminution, parfois notable, en général, des effectifs en charge de l'application du de ce règlement, lié à la gratuité de l'évaluation.

Par ailleurs, plus d'un tiers des difficultés pour les essais cliniques sont liées aux difficultés de recrutement. Ensuite, 10% concernent des refus des autorités compétentes ou des processus de questions-réponses très longs. 7% découlent de refus de Comités d'éthiques, qui peuvent être plus ou moins nombreux et divergents selon les pays. S'ajoutent enfin des problèmes de sécurité (6%), des difficultés de formulation (4%), des problèmes d'efficacité (3%), ou des problèmes organisationnels/autre. Les problèmes économiques apparaissent quant à eux très faibles (1%).

Au cours de la période 2007-2015, 859 PIPs ont été réalisés, dont presque 100 ont été entièrement réalisés (12%) et 700 sont en cours. En revanche, le nombre de reports sur des initiations ou des finalisations d'essais cliniques ont représenté 80% des PIP. Une fois un premier report d'essai accordé par le PDCO, les firmes ont tendance à ralentir durant des mois ou années les développements, en réclament d'avantage de reports.

De plus, 379 dérogations complètes (33%), ne donnant lieu à aucun développement pédiatrique, ont été recensées. La tendance des firmes est parfois d'aller au plus simple et de conserver la souplesse. Ainsi, les firmes ne respectent pas les obligations imposées par le Règlement en optant pour des avis scientifiques et/ou en soumettant un PIP au PDCO une fois l(es) essai(s) clinique(s) débuté(s), ce qui est dommageable. Les membres de ce comité doivent d'ailleurs multiplier les évaluations pédiatriques à la demande de l'EMA.

En outre, 18% des PIPs possèdent une désignation « médicament orphelin ».

En parallèle, les réseaux pédiatriques se développent. Les hôpitaux prennent progressivement en compte la spécificité pédiatrique. Les petites PME commencent également à comprendre les spécificités des formulations et des développements pédiatriques.

Au final, 238 nouveaux médicaments et indications pédiatriques ont été développés durant la période, dont 113 basés sur des PIPs autorisés et 39 nouvelles formes pharmaceutiques, dont 13 basées sur des PIPs autorisés.

Les avancées sont hétérogènes selon les domaines thérapeutiques. Par exemple, très peu d'options existaient auparavant en rhumatologie alors que 14 PIPs sont à présent complétés, aboutissant à 8 nouvelles indications pédiatriques. Le prix de ces médicaments pourrait inciter les firmes à réaliser un développement pédiatrique pour obtenir une extension du certificat de protection de 6 mois. En revanche, les PIPs volontaires en oncologie sont rares. Pour des secteurs communs, mais à faible valeur ajoutée comme la douleur, en particulier pour les nouveau-nés, le processus demeure lent, avec une tendance à complexifier en utilisant l'ensemble des procédures réglementaires (PIPs modifiés, voire avis scientifiques). Les firmes tentent de plus de diminuer les coûts avec des extrapolations incluant le minimum d'enfants possible pour obtenir l'AMM.

Les discussions intervenues lors du Comité pharmaceutique dédié à la pédiatrie ont abouti à des pistes de réflexion communes à l'ensemble des Etats-membres :

- modifier les motifs de dérogation, avec l'obligation de réalisation de PIP si le mécanisme d'action du médicament est susceptible de présenter un intérêt dans des pathologies pédiatriques et non plus uniquement selon l'indication demandée chez l'adulte,
- mettre en place une incitation spécifique lorsque les médicaments sont développés uniquement en pédiatrie,
- revoir le dispositif incitatif du règlement pour favoriser le dépôt des PIP dans les délais requis,
- limiter les reports dans la mise en œuvre des PIP,
- reconsidérer les nouvelles formulations comme de véritables innovations,
- financer la recherche pédiatrique au sein de l'UE dans des axes spécifiquement pédiatriques,
- encadrer et sécuriser les principes de prescription hors AMM sur la base des données recensées par la Commission européenne.

L'ANSM a ainsi développé des propositions au regard de 6 axes : les dérogations de développement, les incitations de développement, la sécurité à renforcer au regard des utilisations hors-AMM, l'actualisation des PIPs, la recherche et le développement avec les réseaux, et formation/information.

L'axe relatif aux dérogations de développement concerne notamment la mise en place d'une demande de développement d'après le mécanisme d'action, et non plus uniquement l'indication.

L'axe relatif aux incitations de développement vise notamment à instaurer un label ou sigle public de reconnaissance pour les firmes qui s'investissent dans le développement et la recherche en pédiatrie, ou une incitation spécifique et graduelle, lorsque le médicament est développé uniquement en pédiatrie, et/ou avec dépôt de PIP dans les temps requis, et/ou dans une ou plusieurs indications pédiatriques.

L'axe relatif à la sécurité propose une reconsidération des nouvelles formulations comme de véritables innovations pouvant bénéficier d'un meilleur remboursement, harmonisée au niveau européen, d'encadrer et de sécuriser les pratiques de prescription hors-AMM sur la base de données recensées par la Commission européenne, de mettre en place un dispositif inspiré du RTU français afin d'encadrer le hors-AMM pour un médicament autorisée dans le cadre du PIP dans une indication donnée. De plus, un suivi au long-terme systématique, pour toute nouvelle AMM ou extension d'AMM en pédiatrie, en particulier dans les maladies chroniques, en précisant les âges et les doses et durées d'administration pourrait être mis en place. Enfin, les registres par pathologie permettraient de suivre la sécurité et l'efficacité des médicaments en pédiatrie.

L'axe relatif à l'actualisation des PIPs suggère que le PDCO puisse s'autosaisir pour actualiser les PIPs. Dès lors, un lien réglementaire entre les PIPs et les essais cliniques (ECs) pourrait être mis en place, via

d'une part la soumission en amont de la procédure des PIPs par les firmes. D'autre part, en assurant une évaluation harmonisée des ECs entre pays au moyen de la « procédure harmonisée volontaire ». Enfin, en limitant la durée de validité des PIPs dans le temps afin d'obliger les firmes à réaliser plus rapidement les développements proposés, et renforcer le lien entre le PDCO et le CHMP.

L'axe relatif à la R&D vise à favoriser le financement de recherches en pédiatrie au sein de l'UE via un programme contenant des axes spécifiques concernant les méthodes innovantes et les formulations pédiatriques, à encourager les plateformes multipartenaires privées/publiques pour optimiser la faisabilité et accélérer les programmes de R&D en pédiatrie

Enfin, l'axe relatif à formation et information, visant le corps médical, les autorités réglementaires et les firmes concernant les essais cliniques en pédiatrie et sur la pédiatrie, est essentiel pour limiter l'utilisation hors-AMM et favoriser les bonnes pratiques. Le développement d'un portail d'information est suggéré.

- **Consultation publique de la Commission européenne, ouverte jusqu'au 20 février : échange suite aux questions adressées**

L'agence rappelle les 20 questions listées.

Plusieurs points d'amélioration sont abordés.

Concernant l'étude des petits échantillons, des progrès concernant l'analyse méthodologique des données doivent se poursuivre. De plus, un même portail d'information serait à mettre en œuvre, s'adressant aux médecins et aux patients, dans la langue maternelle (90% des jeunes patients ne parlent pas une autre langue).

Il est noté que dans le 3<sup>e</sup> plan maladies rares, des filières se mettent progressivement en place par domaine thérapeutique, avec une bonne participation générale en France. Ce processus permettra une centralisation fondamentale par domaines pathologiques. Il a été demandé de mettre en place des registres et de recruter des ARCs, spécifiquement pour la pédiatrie. Les filières maladies rares seront liées à des structures européennes. L'objectif est avant tout de se structurer en France et d'étudier les mouvements en la matière en Europe. Dès lors, des bases de données fondamentales pourront être constituées, pour les anciens médicaments comme pour les nouveaux. La réalisation ou renforcement de registres en pédiatrie s'avérera fondamentale dans les 2 prochaines années, notamment pour les maladies rares. Il est rappelé que 60% des diagnostics se font durant l'enfance pour les maladies rares. De plus, tous les centres de références et de compétences doivent se labelliser. Des appels d'offres ont donc été déposés en ce sens le 23 janvier 2017. Il est réclamé notamment que les prescriptions hors-AMM soient notifiées.

Par ailleurs, en pédiatrie, obtenir la même sécurité que chez l'adulte reste difficile à obtenir, notamment du fait des différences de maturation et de développement liées à l'âge et du nombre d'indications possibles distinctes. L'objectif est donc de s'en rapprocher au maximum, en tenant compte de la réalité. Il faut en outre éviter que l'industriel renonce au développement de médicaments pédiatriques.

Certaines questions sont ensuite abordées selon l'ordre du document. À la question « *La législation est-elle nécessaire ?* », la réponse est positive. Il en va de même pour la question : « *la réglementation a-t-elle contribué à de nouveaux traitements ?* » Le document de réponse constitué par l'agence apporte des éléments étayés.

Pour « *La disponibilité des molécules pédiatriques dans l'UE* », peu de réponses peuvent être apportées. Il en va de même pour « *le coût pour les industries du médicament* ». L'agence ne dispose pas de réelles indications. Certaines firmes fournissent des efforts. Les firmes semblent bien trouver un intérêt, car moins de PIP auraient été réalisés dans le cas contraire.

Les associations notent en outre que le coût revient en réalité au payeur final des différents pays (collectivités et assurances maladies).

L'agence souligne qu'un développement en pédiatrie peut parfois coûter moins cher à la société au final qu'un développement chez l'adulte. Le rapport du cabinet Ecorys présenté en septembre 2016 mettait en exergue que les traitements médicaux pédiatriques étaient plus adaptés et que la population les ayant reçus avait subi moins d'hospitalisations au profit de traitements en ambulatoire.

De même, le rapport signale que l'information sur les médicaments pédiatriques avait été meilleure. Ce phénomène aura un impact à long terme sur les dépenses de santé des états membres.

Les associations signalent qu'une étude avait pointé quelques années auparavant le coût très élevé du mauvais usage des médicaments en pédiatrie. Certaines familles sont notamment gardées à l'hôpital simplement pour l'administration du médicament.

De plus, certains pays acceptent de rembourser hors-AMM si un médicament est disponible, ce qui n'apparaît pas incitatif. Toutefois, dans l'extrême inverse, les laboratoires peuvent avoir tendance à surtout optimiser une ancienne molécule ou étendre les indications en pédiatrie de médicaments existants afin d'augmenter significativement les prix.

Par ailleurs, des formations pour les industriels du médicament apparaissent nécessaires. La législation concernant les maladies rares est mal connue, et simplifier la législation et les essais cliniques serait bienvenu. Le délai d'attente pour participer à des essais cliniques est inacceptable. De même, les contraintes des essais thérapeutiques doivent être réduits pour les familles et mieux explicités.

Aussi, certaines firmes ne connaissent par exemple pas les distinctions entre les législations américaines et européennes.

Point majeur, le développement pédiatrique ne doit pas être uniquement envisagé sous l'angle des développements adultes.

Par ailleurs, des secteurs thérapeutiques restent sous-représentés en développements pédiatriques, dont **la psychiatrie, la douleur, la néphrologie, l'anesthésiologie et l'oncologie**. Les associations signalent que des manques existent également **en cardiologie et en neurologie**. Des groupes de travail pluridisciplinaires sont à encourager, en lien avec les nouvelles thérapeutiques en développement, ainsi que les réseaux d'essais cliniques.

Il est noté qu'un travail de concertation entre différents comités et groupes de travail à l'EMA est en cours, afin de palier certaines incohérences. Ainsi, un PIP accordé incluait les adolescents à partir de 12 ans, sur la base des recommandations thérapeutiques (« guideline ») de l'EMA. La firme avait procédé aux essais cliniques selon le PIP, mais au final l'AMM avait été accordée qu'à partir de 15 ans.

Finalement, l'agence suggère qu'afin de conférer à leurs réponses lors des consultations publiques un poids plus important, les associations pourraient peut-être fournir une première réponse commune,

puis soumettre chacune sa propre réponse. En outre, les manières de coter les résultats d'une consultation publique diffèrent.

- **Bref retour du groupe de travail en oncopédiatrie académiciens-associations patients-firmes-réglementaires EMA 30-31/01**

L'agence indique que les interlocuteurs de l'ARC, l'Institut Curie, l'INSERM, et certains laboratoires se sont montrés très impliqués dans les discussions. Un laboratoire a notamment présenté son programme incluant également l'école et la création d'une plateforme de recensement des informations relatives à l'oncopédiatrie.

### **3) Point sur les préparations magistrales**

---

*Une présentation intéressante ce point est diffusée à l'ensemble des participants.*

L'agence indique que la révision des bonnes pratiques de préparation représente un important point en cours de préparation. Le document précédent date de 2007. Il s'agit de prendre en compte les données actuelles, le dispositif d'autorisation des officines à présent acté, et les enjeux liés à la nutrition parentérale pédiatrique découlant des accidents survenus à Chambéry en 2013.

Un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) a été mis en place par la Direction des médicaments génériques de l'ANSM. Il se compose d'experts officinaux, de pharmaciens hospitaliers, d'universitaires, et de représentants des ARS d'Île-de-France et de Auvergne-Rhône-Alpes. Un important travail préparatoire inter-directionnel est également effectué en amont au niveau de l'Agence. L'objectif est de pouvoir intégrer les nouvelles dispositions européennes et les travaux actuels afin d'accélérer les travaux du Comité.

Les réflexions portent tout d'abord sur l'analyse pharmaceutique de la demande de préparation, sa pertinence et sa faisabilité. De plus, l'analyse de risque à effectuer avant d'entreprendre la réalisation d'une préparation est mise en avant. Cette analyse prend naturellement en compte la pédiatrie. La démarche a été largement développée par la Suisse et consiste à insister sur des bonnes pratiques de fabrication en fonction du risque.

D'autres approfondissements ciblent des substances actives se retrouvant dans les préparations magistrales et posant des problèmes à de nombreux parents. Une enquête a ainsi été menée auprès d'une officine dotée d'une importante production. Trois substances actives répandues ont été identifiées : la mélatonine, l'oméprazole et le baclofène.

Lorsque la forme galénique d'un médicament n'est pas adaptée, les pharmaciens peuvent réaliser des préparations magistrales. Si un produit avec AMM possède une forme satisfaisante, il n'existe aucune raison légale de procéder à la réalisation d'une préparation magistrale. Au final, les préparations pallient un manque de spécialités pharmaceutiques commercialisées.

Le sujet de la mélatonine a été approfondi. L'étude menée montre que les préparations magistrales sont nombreuses. Il n'existe en effet pas de formes adaptées aux patients âgés de moins de 6 ans, ce que les prescripteurs inscrivent d'ailleurs sur leurs ordonnances. De plus, l'étude montre une grande méconnaissance des médecins concernant la rédaction de la prescription et les cas dans lesquels une préparation est possible.

Le sujet de la mélatonine questionne également sur le remboursement. Des actions devront donc être entreprises avec la CNAM.

Un projet de communication simple relatif à la mélatonine est en cours d'élaboration par la Direction des médicaments génériques. Il expliquera les cas dans lesquels une préparation peut être réalisée et signalera qu'un médicament avec une AMM et qu'une RTU pour des pathologies définies existent. Cette RTU concerne les enfants entre 6 et 18 ans pour le traitement des troubles du sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magénis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse ou des troubles du spectre autistique.

Par ailleurs, un arrêté paru le 28 novembre 2016 définit les bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine. Le rôle du pharmacien quant à la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage y est décrit. Il précise également que le pharmacien doit réaliser une analyse pharmaceutique pour chaque patient et intervenir en conséquence lorsqu'il perçoit un problème de sécurité. Cet arrêté est entré en application le 1<sup>er</sup> février 2017.

La loi de modernisation du système de santé a instauré la lettre de liaison pour améliorer le relais entre les hôpitaux et les médecins traitants. Il s'agit de développer une meilleure information en vue d'un dialogue efficace entre l'hôpital et l'officine. Les hôpitaux ne se préoccupent parfois pas de ce qu'il adviendra une fois le patient sorti, notamment concernant les modalités d'accès au traitement.

En outre, les ARS possèdent les moyens de requérir des officines autorisées leurs données de préparation ; les ARS les communiquent à l'ANSM si nécessaire : ceci permet d'approfondir un sujet de santé publique. Pour la mélatonine, les données de l'ARS Pays de Loire ont permis d'identifier les points sur lesquels une action de communication devait être menée par l'ANSM. L'ANSM effectue un travail régulier d'enregistrement sur les préparations hospitalières qui lui sont obligatoirement déclarées par les pharmacies hospitalières. En revanche, pour les préparations magistrales, le code de la santé publique ne prescrit pas aux pharmaciens de les déclarer à l'ANSM, aussi elles ne font pas l'objet du même suivi quant au recueil d'informations et à leur analyse.

Des échanges ont lieu avec les ARS sur des sujets que ces dernières ont elles-mêmes recensés. L'objectif est de travailler en partenariat. En parallèle, l'ANSM leur fournit ses propres analyses, notamment sur les préparations hospitalières ou des focus relatifs à certaines molécules. La mise en place d'un système d'information fera partie des propositions qui seront soumises au ministère une fois le travail sur les bonnes pratiques de préparation finalisé. Les ARS souhaiteraient également bénéficier de davantage de données.

#### **4) Conclusion**

---

L'agence remercie l'ensemble des participants pour leur présence et assure qu'elle les tiendra informés de l'évolution de la consultation publique sur le règlement pédiatrique.

*L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée.*