

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 9 mars 2016

Participants :

Représentants de l'ANSM		Présent	Absent
Nadia BAHMAD	Chef de pôle, direction de l'évaluation	x	
Tiphaine CANARELLI	Chef de pôle, direction de la communication et de l'information	x	
Cécile DELVAL	Directrice de l'évaluation	x	
Dany NGUYEN	Chargée de mission, direction de la communication et de l'information	x	
Joséphine GERACI-BUICHE	Direction des affaires juridiques et réglementaires	x	
An LÊ	Chef de pôle, direction médicaments génériques, des préparations magistrales et hospitalières, plantes et homéopathie (GENER)	x	
Annie LORENCE	Référente RTU, direction de l'évaluation	x	
Valérie SALOMON	Directrice des médicaments génériques, des préparations magistrales et hospitalières, plantes et homéopathie (GENER)	x	
Représentants des associations de patients et d'usagers du système de santé			
Jacques BERNARD	Maladies rares info services	x	
Hélène BERRUE-GAILLARD	Association Maladie foie enfant	x	
Christophe DUGUET	AFM Téléthon	x	
Nathalie TELLIER	Union nationale des associations des familles UNAF (au téléphone)	x	
Nathalie COQUE	Alliance syndrome de Dravet	x	
Catherine VERGELY	ISIS	x	
Georges POINT, remplaçant Hélène POLLARD (Sol en Si / TRT-5)	Dessine-moi un mouton/TRT5	x	

ORDRE DU JOUR

I.	Introduction.....	3
II.	Utilisation hors AMM, premiers échanges sur le cadre existant et plan de travail sur :	3
	1. Autorisation temporaire d'utilisation (ATU), recommandation temporaire d'utilisation (RTU).....	3
	2. Préparations magistrales, préparations hospitalières	6
III.	Autres thématiques et restitutions des échanges ANSM/associations, par sous-groupe	8
	1. Règlement européen relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie	8
	2. Essais cliniques en pédiatrie	10
	3. Surveillance des médicaments utilisés en pédiatrie.....	11
IV.	Conclusion.....	11

La séance est ouverte à 9 heures 30, sous la présidence de Cécile DELVAL.

I. Introduction

Les thématiques du sous-groupe de travail sont rappelées :

1. Travaux au niveau européen
 - 1.1 Révision du règlement européen relatif aux médicaments en pédiatrie
 - 1.2 Accompagnement des travaux du PDCO de l'EMA
- 2 Essais cliniques en pédiatrie
 - 2.1 Préparation de la mise en œuvre du règlement européen / phase pilote
 - 2.2 Participation des associations dans les comités de lecture des protocoles
- 3 Utilisation hors AMM et hors essais cliniques
 - 3.1 ATU, RTU, mésusages
 - 3.2 Préparations magistrales, préparations hospitalières et erreurs médicamenteuses
- 4 Surveillance des médicaments utilisés en pédiatrie
 - 4.1 Pendant l'enfance et à l'âge adulte
 - 4.2 Projets de recherche (appel à projets associations et de recherche de l'ANSM)

II. Utilisation hors AMM, premiers échanges sur le cadre existant et plan de travail sur :

1. Autorisation temporaire d'utilisation (ATU), recommandation temporaire d'utilisation (RTU)

L'utilisation d'un médicament ne faisant pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans une indication donnée (utilisation dite « hors AMM ») est fréquente en pédiatrie. L'ATU et la RTU permettent un accès précoce à l'innovation (avant l'obtention de l'AMM) en étant conditionnées par l'état de connaissances scientifiques sur un médicament en question et en favorisant la remontée des données de sécurité.

Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

L'Agence rappelle que l'ATU est définie par l'article L.5121-12 du CSP : il s'agit de l'utilisation à titre exceptionnel de médicaments sans AMM en France, destinés à traiter une maladie grave ou rare, en dehors d'un essai clinique, en l'absence de traitement approprié et que la mise en œuvre du traitement ne peut être différée. Il s'agit d'une procédure exceptionnelle, française, dérogatoire, depuis 1994, contrôlée par l'ANSM. Il existe en pratique deux types d'ATU : l'ATU de cohorte et l'ATU nominative.

ATU nominative (ATUn) :

- à la demande et sous la responsabilité d'un médecin hospitalier ;
- via une pharmacie à usage intérieur (PUI) ;
- pour un patient nommément désigné ;
- ne pouvant participer à un essai clinique (EC) ;
- impliquant que la sécurité et l'efficacité sont présumées ;
- l'octroi est valable pour la durée du traitement (< 1 an) renouvelable.

ATU de cohorte (ATUc) :

- à la demande d'un laboratoire ;
- pour un groupe de patients ;
- impliquant que la sécurité et l'efficacité soient fortement présumées ;
- l'octroi est valable pour 1 an, renouvelable.

Les médicaments concernés sont :

- des spécialités qui sont enregistrées ailleurs qu'en France (Union européenne ou pays tiers)
- ou des spécialités en développement constituant de réelles innovations thérapeutiques.

L'ATU nominative ne peut être délivrée par l'ANSM que sous l'une des conditions suivantes

- il existe une demande d'ATUc ;
- une demande d'AMM a été faite par le laboratoire ou alors le laboratoire s'est engagé à le faire ;
- un essai clinique est en cours ou une demande d'autorisation d'essai clinique a été déposée en France.

Exceptionnellement, des dérogations aux exigences de recevabilité peuvent être faites dans les cas suivants :

- conséquences graves pour le patient sont très fortement probables avec les traitements thérapeutiques existants ;
- un arrêt commercialisation est annoncé, mais il existe un besoin pour certains patients dans une autre indication que celle de l'AMM ;
- l'ATUc ou l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été refusée, mais il existe un bénéfice individuel.

L'ATUc implique l'engagement du laboratoire à déposer une demande d'AMM.

L'ATU est subordonnée à la mise en place d'un PUT (Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations) :

- obligatoire pour ATUc ;
- si possible pour ATUn (les PUT pour des ATUn sont de plus en plus fréquents).

Les ATUc sont donc systématiquement inscrites dans un cadre favorisant la remontée de données de sécurité.

Le PUT permet de définir :

- les critères d'utilisation ;
- les critères de dispensation ;
- l'information sur le médicament ;
- les modalités de surveillance des patients ;
- le circuit de pharmacovigilance ;
- le retour d'information à l'ANSM (données d'efficacité, de sécurité, les conditions réelles d'utilisation, les caractéristiques des populations).

Entre 2011 et 2015, le nombre d' ATU nominatives octroyées est stable (environ 25 000, soit 19 000 patients traités). Les ATU de cohorte sont en revanche en forte augmentation.

A la demande des associations, l'Agence communiquera les nombres d'ATU délivrées chez des patients atteints de maladies rares.

Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)

Le cadre de la RTU peut être établi par l'ANSM pour un médicament dans une certaine indication ou de certaines conditions d'utilisation en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU. L'objectif des RTU est de sécuriser la prescription hors AMM, sans toutefois pouvoir se substituer aux essais cliniques.

Les conditions d'élaboration de la RTU sont les suivantes :

- spécialités avec une AMM obtenue dans une autre indication ou dans d'autres conditions d'utilisation que celles envisagées ;
- absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique avec AMM ou ATU dans l'indication/conditions d'utilisation ;
- rapport Bénéfices/Risques présumé favorable ;
- durée de 3 ans, renouvelable ;
- mise en place d'un suivi obligatoire et financé par le(s) laboratoire(s).

L'ordonnance du prescripteur doit comporter la mention « prescription sous RTU ».

Le signalement de situations pouvant justifier d'une RTU peut être fait par : le ministre en charge de la Santé et de la sécurité sociale, les centres de référence labellisés « maladies rares », la Haute Autorité de Santé (HAS), les associations de patients, l'Institut national du cancer (INCa), l'Uncam.

L'Agence dénombre au total 12 RTU octroyées, 3 RTU futures et 1 RTU en sursis à statuer. Environ 160 situations restent à analyser et à prioriser.

Des exemples de RTU octroyées/futures en pédiatrie sont projetés en séance.

L'évaluation d'un signalement en vue de l'octroi de RTU implique l'analyse des avantages et des inconvénients :

Avantages	Inconvénients
Patient : <ul style="list-style-type: none">• information appropriée• prescription sécurisée (suivi)• remboursement facilité Prescripteur : responsabilité partagée Collectivité : recueil d'infos en vie réelle	- Dispositif complexe non adapté aux situations de niches - Temporaire (pas d'obligation d'extension) - Pas d'obligation pour les prescripteurs

L'Agence indique que plus de 100 000 patients seraient traités sous Baclofène, mais que seuls 6 000 patients sont entrés dans la RTU, soit 6 % des patients.

Les associations émettent les interrogations, remarques et réflexions suivantes :

- il conviendrait de différencier les situations de niche, celles pour lesquelles des données sont disponibles et celles qui font l'objet d'un consensus professionnel ;
- la notion d'efficacité présumée mériterait une définition précise et communiquée ;
- comment l'efficacité présumée et le rapport bénéfice/risque peuvent ils être documentés ?

L'Agence pense qu'il conviendrait de travailler sur les doctrines d'évaluation notamment sur les petits effectifs dans le cas des évaluations des ATU et RTU. Un groupe de travail de méthodologie clinique vient d'être créé et travaillera sur les doctrines d'évaluation.

S'agissant des perspectives pour 2016, l'objectif est de 10 RTU par an. Il convient de privilégier les situations nécessitant de sécuriser la prescription :

- analyse du bien fondé et de la pertinence clinique des situations relevant d'une instruction (RTU ou non) ;
- critères d'instruction des signalements (dont pédiatrie).

Lire aussi :

- Autorisations temporaires d'utilisations (ATU)

<http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation>

- Les recommandations temporaires d'utilisation – Site Internet de l'ANSM

<http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux>

2. Préparations magistrales, préparations hospitalières

Les préparations magistrales et les préparations hospitalières doivent présenter un intérêt thérapeutique et une facilité d'administration. Il s'agit de des médicaments (L.5121-1 Code de la Santé publique) réalisés sur prescription médicale pour un patient donné. Elles sont réalisées en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée.

Les **préparations hospitalières** sont :

- réalisées à l'hôpital ;
- préparées à l'avance et stockées - un lot peut être dispensé à plusieurs patients ;
- dispensées sur prescription médicale pour un patient ;
- déclarées à l'ANSM.

Les préparations magistrales :

- sont réalisées à l'officine ou à l'hôpital ;
- sont préparées selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé ;
- ne sont pas déclarées à l'ANSM.
- ne peuvent pas être stockées et doivent être administrées immédiatement.

Depuis novembre 2014, les officines doivent avoir obtenu une autorisation spécifique pour pouvoir réaliser des préparations pouvant présenter un risque pour la santé. Il s'agit notamment des préparations destinées aux enfants de moins de 12 ans, contenant des substances vénéneuses mentionnées à l'article L.5132-1 du code de la santé publique, à l'exclusion des préparations destinées à être appliquées sur la peau contenant des substances mentionnées au 4° du même article.

Pour les préparations hospitalières, l'ANSM évalue et surveille :

- le recueil des déclarations ;
- l'évaluation au cas par cas en fonction du rapport bénéfice/ risque ;
- les déclarations d'effets indésirables comme pour tous les médicaments.

Il est à noter que les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTIPP) s'inscrivent dans un cadre réglementaire distinct. Les activités de préparation, conservation, distribution, ou cession de MTIPP (y compris les médicaments expérimentaux) est soumis à une autorisation préalable de l'ANSM.

Les préparations sont réalisées en conformité avec des référentiels :

- les Bonnes Pratiques de Préparation (en cours de révision par l'ANSM) ;
- la Pharmacopée Européenne et la Pharmacopée française (Formulaire national).

L'évaluation et la standardisation des formules se déroulent comme suit :

- demande d'inscription au Formulaire national (format type);
- évaluation de la formulation et de la qualité ;
- Publication dans le Formulaire national après consultation publique.

Un Formulaire national Européen pédiatrique est en cours d'élaboration au niveau du Conseil de l'Europe. Il a pour objectif d'harmoniser les formulaires nationaux des Etats membres.

Les préparations concernées dans ce cadre peuvent être préparées à l'avance et stockées.

Les associations soulignent la problématique des familles liée à la durée de péremption non prévue par les standards et à l'impossibilité de stockage des préparations magistrales. L'Agence note la proposition des associations d'échanger plus avant sur cette question afin que le standard puisse couvrir la durée du traitement au delà de 1 mois. Une téléconférence dédiée pourrait être organisée sur des cas pratiques.

Les associations suggèrent que soit rendue obligatoire pour les officines la déclaration des préparations magistrales à visée pédiatrique. L'ANSM prend note de cette suggestion.

III. Autres thématiques et restitutions des échanges ANSM/associations, par sous-groupe

1. Règlement européen relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie

Le cadre juridique est celui du Règlement (CE) n° 1901/2006 du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004. Ce règlement européen a été adopté en décembre 2006, et est entré en vigueur en juillet 2007, avec la création du Comité pédiatrique (PDCO) de l'Agence européenne des médicaments (European Medicine Agency - EMA).

L'objectif de ce règlement européen est de permettre l'accès aux enfants de médicaments autorisés, grâce à un développement pédiatrique adéquat (« Evidence-based medicine »), quand cela apparaît nécessaire. En effet, pour la première fois, la notion de besoin médical est évaluée en pédiatrie. Il vise à 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, pour les différentes catégories d'âges en pédiatrie.

En pratique, le but est de combiner des obligations et des incitations pour développer des médicaments adaptés.

Aussi, la soumission d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) est rendue obligatoire, en amont du développement, et ce, sans impacter le développement adulte (d'où le report de développement pédiatrique).

Pour atteindre ces objectifs, il a été mis en place un système de récompenses financières pour les firmes pharmaceutiques s'engageant à développer des médicaments adaptés à la population pédiatrique. L'une des principales récompenses consiste en l'octroi d'une extension de 6 mois du certificat complémentaire de protection (CCP) dans une indication, après vérification de la conformité de réalisation des études et mesures décidées dans le cadre du PIP approuvé par le PDCO, et sous condition d'avoir l'information pédiatrique dûment mentionnée dans le Résumé Caractéristique Produit.

S'agissant des médicaments orphelins (15 à 20 % concernent exclusivement la population pédiatrique, 55 % concernent les populations pédiatriques et adultes), la récompense prend la forme d'une exclusivité du marché additionnelle de deux ans aux 10 existants si le développement pédiatrique est réalisé selon le PIP défini.

Les principales mesures mises en place depuis 2007 sont les suivantes : la création d'un Comité pédiatrique (PDCO) au sein de l'European Medicine Agency (EMA) ;

- la création et la mise en œuvre des plans d'investigations pédiatriques (PIP), ainsi que de leur modification en fonction des développements en cours (réactualisations des PIPs / faisabilité, innovations scientifiques) ;
- l'octroi de PIPs avec dérogations de développement et reports / AMM adulte ;
- la création d'une AMM spécifique: « Pediatric use marketing autorisation » (PUMA) pour des médicaments déjà autorisés, afin de développer une formulation adaptée aux enfants ;
- la prorogations du CCP de 6 mois pour les AMMs nouvelles et variations ;
- la prorogations de 2 ans pour les médicaments orphelins ;

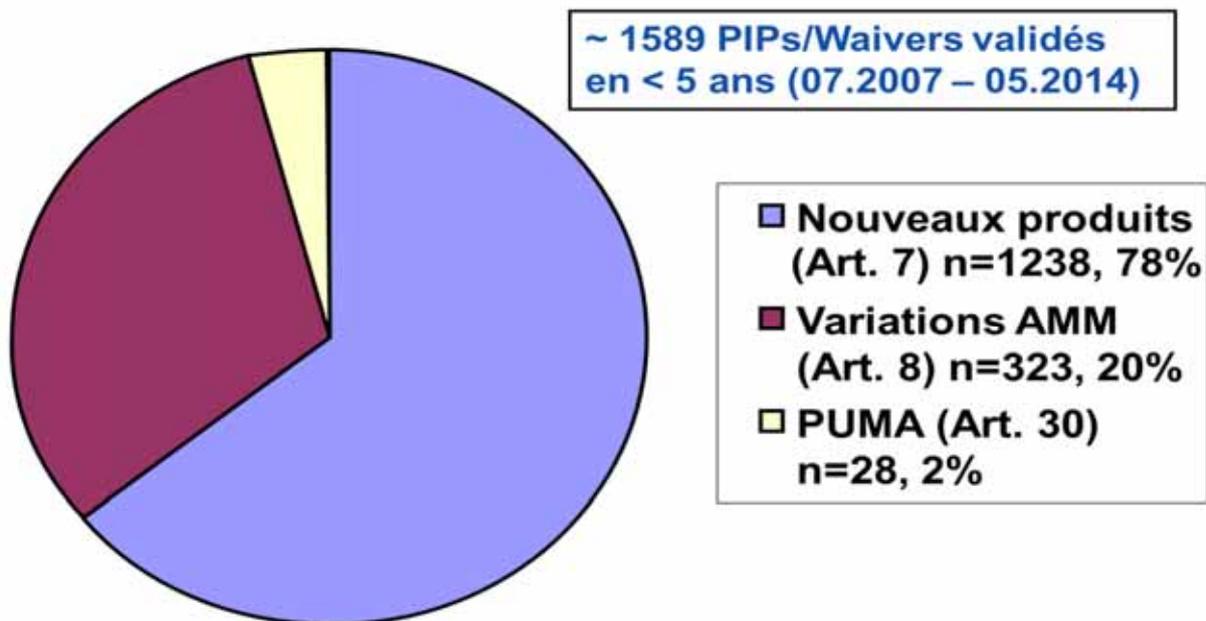
- la mise en place d'un programme européen de recherche en pédiatrie (financement UE) ;
- la mise à disposition d'information sur l'utilisation des médicaments pédiatriques.

Le **Plan d'Investigation Pédiatrique** (PIP) est un document d'évaluation soumis au PDCO par les firmes, avec des sections administratives, scientifiques, dérogations de développement pédiatrique (« *waiver* ») et reports (« *deferral* ») détaillant l'ensemble des mesures pharmaceutiques, précliniques et cliniques détaillées, pour le développement des médicaments pédiatriques :

- l'opinion du PIP, établie par le PDCO, précise le synopsis des mesures ;
- une vérification obligatoire de sa réalisation est effectuée, avant toute demande d'AMM nouvelle ou variation d'AMM (indication, formulation/voie d'administration) ;
- le PIP peut est prévu pour toute demande d'AMM nationale, DC-RMP, centralisée.

Le bilan européen du règlement pédiatrique à 5 ans a été publié en 2012.

- **Mi-2014, on dénombre 1 600 PIPs (waivers inclus) :**
- 64 % avec dérogation ;
- > 50 % progressent à priori (PIPs annual reports).



Les acquis du règlement pédiatrique sont les suivants :

- un meilleur encadrement du développement en pédiatrie, en qualité, préclinique et clinique ;
- des recommandations scientifiques à l'EMA concernant la pédiatrie ont été adoptées (publiées par l'EMA) ;
- un inventaire européen des besoins médicaux en pédiatrie a été élaboré ;
- une amélioration et un encadrement de la recherche en pédiatrie ont été réalisés: réseaux académiques Empr-EMA dépendant du PDCO, revue des programmes R&D financés par la CE ;
- des travaux scientifiques du PDCO en plus de l'évaluation des PIPs sont publiés.

- un renforcement de la collaboration entre autorités réglementaires et cohérence des développements, en lien avec l'innovation / pratique clinique ont été développés : EMA, FDA.

Un rapport d'expérience à 10 ans concernant la mise en œuvre du Règlement 1901/2006 devrait être rédigé. Il s'agira d'une analyse de l'impact économique des incitations et des répercussions en termes de santé publique du Règlement 1901/2006, (rapport prévu à l'article 50 du Règlement).

Ce rapport sera conjointement élaboré par l'EMA/PDCO et remis à la Commission Européenne (CE). La CE remettra ce document au Parlement européen. La rédaction de ce rapport est programmée courant 2016, pour publication par la Commission, au plus tard le 26 janvier 2017.

La DGS est également en lien avec les professionnels de santé, des représentants d'associations et l'ANSM.

A travers ce présent sous-groupe de travail rattaché au Comité d'interface entre les associations et l'ANSM, l'ANSM accompagne les associations en leur apportant les informations techniques et scientifiques afin qu'elles puissent exprimer leur position éclairée auprès des autorités européennes.

L'Agence acte le principe d'aborder cette question de formats d'accompagnement des associations et des modalités d'échanges avec les différents acteurs lors de la prochaine réunion plénière.

2. Essais cliniques en pédiatrie

L'Agence rappelle le contexte réglementaire et législatif. Le texte de la nouvelle réglementation européenne vise à renforcer la transparence, à permettre l'harmonisation des pratiques, et à faciliter, à promouvoir et simplifier des échanges entre les Etats. L'accent a été mis sur l'avantage d'un guichet unique, la facilitation d'accès des patients aux traitements et aux données et la sécurité du système.

Dans le cadre de la mise en œuvre de ce nouveau règlement, l'ANSM a lancé en septembre 2015 une phase pilote avec les différents acteurs (représentants des CPP, promoteurs industriels et académiques) pour se préparer à l'application de ce nouveau règlement. Cette phase pilote a pour objectif de définir les modalités d'articulation entre les différents acteurs (notamment ANSM et CPP) en termes organisationnels et en termes de délais.

Sur le plan politique, au détour de la phase pilote, il est attendu une clarification sur la place et le rôle des comités de protection des personnes (CPP) en soulignant l'enjeu éthique, dont ses aspects scientifiques, une standardisation des pratiques de gestion et d'évaluation des essais cliniques, un renforcement des relations entre l'ANSM et les CPP.

Enfin, au niveau scientifique, il convient de noter que le PDCO a constaté une progression de l'inclusion des patients pédiatriques (augmentation du nombre d'essais en pédiatrie et du nombre de patients inclus) au fil des années.

La Commission européenne organise une réunion tous les deux mois pour la mise en œuvre du règlement européen. La mission est d'élaborer des guidelines. L'un est en cours d'élaboration par les Etats membres sur les considérations éthiques des essais cliniques conduits chez des mineurs. Une consultation publique sur ce document sera lancée (date non connue pour le moment).

L'objectif du plan d'action proposé consiste à expliquer les grands principes de la nouvelle réglementation européenne et faire le point sur l'activité de l'ANSM sur les essais cliniques dans le cadre de la phase pilote et impliquer les associations.

Il est proposé :

- une participation croisée d'associations (rapporteur du sous-groupe pédiatrie ?) avec le Copil phase pilote de l'ANSM (1^{ère} sensibilisation du Copil le 10 mars 2016) ;
- l'inscription à l'ordre du jour de la réunion du sous-GT au mois de juin 2016 : présentation du cadre réglementaire des essais cliniques, du règlement européen et de la phase pilote ;
- l'accompagnement à la participation à la consultation publique : information des associations pour qu'elles formulent de façon éclairée leur avis dans le cadre de la consultation publique sur les considérations éthiques des essais cliniques réalisés chez des mineurs.

Les Associations signalent l'existence d'un Comité d'éthique en pédiatrie issu des CPP avec qui il serait souhaitable de travailler.

L'Agence y est favorable.

3. Surveillance des médicaments utilisés en pédiatrie

L'examen du point est reporté.

IV. Conclusion

L'Agence s'engage à transmettre aux Associations rapidement les actions axe par axe.

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 13 heures 10.