

Direction de l'Évaluation
Pôle Accès Innovation et Développement

Saint-Denis, le 29 mai 2015

Compte Rendu
Réunion du 16 avril 2015

Objet : Comité d'interface ANSM/ Leem / GT 2 Accès à l'innovation

Etaient présents :

Pour l'ANSM : C. Delval, N. Bahmad, V. Nadjarian, F. Mancel, C. Auriche, A. Lorence, C. Semaille, A. Moreau, L. Fluckiger, E. Oudet, M. Bailly

Pour le Leem : S. Courcier (GSK), F. Thoby (Novartis), N. Grau de Sahb (Roche), I. Hoche (Gilead), S. Ibghi (TEVA), C. Lassale (Leem), C. Sibenaler (Leem)

1) Introduction

Présentation de l'ordre du jour : le point sur les avis scientifiques est reporté (discussion en cours à l'ANSM)
Point sur les actions du plan Cancer impliquant l'ANSM et discussion sur la contribution du Leem aux réflexions

2) ATU :

Bilan de la politique de l'ANSM de transition des ATU nominatives vers des ATU de cohorte ou AMM. Echanges sur les ATU nominatives.

Un des objectifs stratégiques de la Direction de l'évaluation est de réduire la part des ATU nominatives (ATUn), dont le traitement est très chronophage tant pour l'ANSM que pour les PUI, en incitant les firmes à déposer soit une demande d'ATU de cohorte (ATUc), soit directement une demande d'AMM pour les produits relevant de leur responsabilité.

La stratégie de l'ANSM porte sur 2 axes :

- suivi des avancées scientifiques afin de repérer les innovations thérapeutiques et d'inciter les laboratoires à déposer très vite un dossier de demande d'ATUc ou d'AMM

- poursuivre la politique d'extension des ATUc, en remplacement des ATUn, notamment pour les produits existant sous ce statut depuis de nombreuses années. L'objectif ayant été de diminuer de 40% le nombre d'ATU nominative fin 2014.

Cette stratégie s'inscrit dans une politique d'accès rapide, équitable, encadré et large à l'innovation thérapeutique.

La sélection des produits prioritaires pour le passage ATUn vers ATUc et/ou AMM a été effectuée selon les critères suivants :

- Produits donnant lieu à un nombre significatif, supérieur à 100, d'ATUn chaque année et ce, depuis de nombreuses années.
- Produits ayant un enregistrement dans l'Union Européenne.

Un état des lieux a été présenté.

Au total, sur la base des données 2013, sur l'ensemble des ATUn notifiées (27 542), une réduction de 37,2% des ATUn (soit 10 243 ATUn) au profit d'ATUc ou d'AMM est observée pour la période 2014 – 2015 sur la base des mesures et incitations mises en place par l'ANSM.

L'ANSM va poursuivre ses travaux de transformation des ATU nominatives en ATU de cohorte ou en AMM, bien que certains dossiers soient difficiles.

C. Lassale soulève la question des ATU nominatives délivrées pour certains cancers de l'enfant et la demande d'associations de patients (comme Imagine for Margot) d'attribution d'ATU nominatives de groupe afin que plus d'enfants puissent en bénéficier. L'ANSM est prête à recevoir les associations de patients pour échanger sur ce sujet (le lien avec le plan cancer est à étudier).

ATU de cohorte :

La moyenne d'évaluation des ATUc est de l'ordre de 4 à 5 mois. En cas d'urgence et au vu des dates de Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque, le dossier passe pour information à la Commission Bénéfice/risque et non pas pour avis.

Concernant la connexion entre l'octroi de l'ATU de cohorte et l'évaluation au niveau européen, l'ANSM précise que si le dépôt de la demande d'ATU de cohorte est proche du dépôt de la demande d'AMM au niveau européen, les données d'évaluation européennes sont analysées.

Le Leem rappelle que le délai entre l'AMM européenne et la publication au Journal Officiel du prix est supérieur à 365 jours, et que la seule possibilité d'accès des patients au traitement est l'ATU ou les essais cliniques. L'ANSM précise que les ATU ne doivent pas suppléer des études cliniques d'extension. Il est rappelé que si en fin d'étude de phase III, le rapport bénéfice/risque semble positif, il est de la responsabilité des promoteurs industriels de prévoir pour les patients de l'essai une extension jusqu'à la date d'AMM. Parmi les difficultés rencontrées, on note la mise à disposition tardive des produits parfois jusqu'à 6 mois après la notification de l'ATU de cohorte, sans de réels motifs liés à la production industrielle.

Perspectives : poursuite de l'incitation pour passer des ATU nominatives aux ATU de cohorte ou à une AMM. Le prochain travail de l'ANSM va porter sur les produits pour lesquels plus de 50 ATUn sont octroyées par an. A noter également la difficulté pour l'ANSM d'obtenir les rapports de synthèse, une sensibilisation sera faite par le Leem auprès des laboratoires.

3) RTU : bilan et perspectives

Un rappel de la réglementation des RTU a été fait au vu des nouvelles dispositions introduites dans la LFSS de 2014 par la loi du 08 août 2014 (décret d'application en date du 30 décembre 2014) notamment le champ élargi des RTU, la condition « absence d'alternative thérapeutique » ayant été supprimée, la durée de 3 ans renouvelable, la suppression de la convention avec les laboratoires.

A ce jour, 4 RTU ont été accordées, concernant entre 5 et 5000 patients. Il semble que les prescripteurs ne soient globalement pas sensibilisés sur les RTU, pour certains, la RTU est considérée comme un feu vert de l'ANSM pour prescrire en hors AMM, pour d'autres, il existe un refus de déclarer le hors AMM par crainte de non remboursement.

Une réflexion va être menée sur le hors AMM avec la CNAM. Le Leem indique qu'en cas de besoin, l'ANSM peut solliciter les firmes pour participer à cette réflexion.

2 RTU sont en cours d'instruction et 6 autres en préparation.

Lors de la prochaine réunion, une présentation sur l'état des lieux sur les situations hors AMM sera faite.

Un point sur la pharmacovigilance des RTU (traitée par le GT4) a été fait :

- pour les spécialités avec AMM, les règles de la pharmacovigilance habituelles s'appliquent
- la rédaction de rapports de synthèse périodiques se fait par les entreprises (modèle en cours d'élaboration)
- les déclarations seront simplifiées (pré-remplissage des données via les informations saisies sur le portail quand il existe)
- mise en place d'un suivi national systématique avec 1 CRPV référent (Echanges réguliers CRPV/ Entreprise)
- Transmission périodique à l'entreprise des cas non graves rapportés aux CRPV.

Perspectives 2015 : finalisation des RTU en cours de préparation, priorisation de l'instruction des signalements de RTU avec les directions produits, réévaluation des PTT et des art 56 (travail sur l'état des lieux et sur des critères de priorisation). Présentation de l'état des lieux PTT et art 56 lors de la prochaine réunion du GT.

4) Essais cliniques

- Phase pilote pour la mise en place du règlement européen:

Point sur les échéances à venir :

- 14 avril point d'information générale diffusé
- 21 mai sous-groupe de travail sur les indicateurs
- 7^{ème} réunion du comité de pilotage le 27 mai
- réunion plénière d'information le 29 juin
- lancement de la phase pilote fin septembre 2015.

Le Leem remercie l'ANSM de la mise en place de cette phase pilote, dans un contexte difficile (grève des CPP, déploiement du contrat unique).

- Retour du CTFG des 14 et 15 avril:

Echanges entre les Etats Membres présents (18) sur les premières réflexions en vue de la mise en application du futur règlement européen avec notamment présentation par chaque état membre des actions en cours ou à venir notamment en termes d'organisation avec les comités d'éthique. Certains Etats sont en train de revoir toute leur législation, d'autres vont réduire le nombre des comités d'éthique et créer un organisme centralisateur, d'autres vont intégrer les comités d'éthique à l'évaluation de la partie I relevant des autorités compétentes.

Les points suivants ont été discutés :

- Concernant la langue du dossier, le groupe est arrivé à un consensus, devront être soumis par les promoteurs le synopsis de l'étude clinique ainsi que toute information relative aux patients dans la langue nationale de chaque état membre concerné
- Les travaux du sous-groupe dédié au template d'évaluation se poursuivent
- Le groupe a accepté la proposition du sous-groupe dédié à la définition des critères de sélection d'un Etat Membre référent (propositions qui seront portées à la Commission européenne) de façon à ce que tout Etat Membre puisse être pays rapporteur avec une répartition équitable des rapports entre les différents pays concernés.

Projet prioritaire de l'ANSM/ contribution du Leem

C. Delval précise que pour les essais cliniques, le directeur général de l'ANSM a mis en place, dans le cadre du projet d'établissement, des projets prioritaires (avec comme objectifs mise à plat des process et optimisation et simplification des process). Une mission de pilotage auprès du DG a été confiée à Mme Evelyne Duplessis. Ce projet se fait sur un mode transversal avec un chef de projet qui travaille avec une équipe projet et des contributeurs.

Les 6 sujets ultra-prioritaires sont : modifications d'AMM, gestion des flux, pharmacovigilance, recours à l'expertise externe, piloter l'activité européenne, optimiser le processus lié aux demandes d'autorisations des essais cliniques.

C. Delval est d'accord pour associer les promoteurs industriels à ce travail, via un groupe satellite du GT. Le Leem fera une proposition de représentants industriels pour y participer. Une première rencontre est à envisager à partir de la 3^{ème} semaine de septembre, en fonction du planning associé au projet.

4) Adaptive Pathway : participation de l'ANSM

Un rappel sur les objectifs de ce dispositif expérimental européen a été fait.

Les critères d'acceptabilité de ce pilote sont notamment le besoin médical non couvert, l'existence d'une preuve du concept rendant vraisemblable la poursuite du développement jusqu'au bout de la phase pilote, la plausibilité de la soumission des données itératives (données de vie réelle essentielles, issues des registres et des études PASS, PAES), la probabilité de la non utilisation off-label entre les itérations, l'agrément pour un dialogue avec tous les partenaires pertinents (parmi lesquels HTA bodies sont essentiels) et le potentiel pour que toutes les parties tirent un enseignement du pilote.

L'acceptation ou non dans le pilote d'un produit n'a aucun lien avec la potentialité d'octroi d'une AMM.

Le bilan du pilote à l'heure actuelle est le suivant : 10 réunions de discussion d'acceptabilité dans le pilote réalisées, 61 produits soumis, 19 sélectionnés pour le pilote. La France est coordinatrice pour 10 produits (3 en neurologie, 2 en cancérologie, 1 dans l'asthme, 1 dans le lupus, 1 en infectiologie, 2 pour des maladies génétiques rares en pédiatrie).

Les premiers pas dans le pilote consistent en i) (stade 1) une téléconférence d'exposition par la firme du plan de développement et des problématiques soulevées, puis ii) (stade 2) du premier des avis parallèles EMA/HTA qui jalonnent le développement jusqu'à la fin des itérations et de la collection de toutes les données de vie réelle. Les discussions liées à ces produits dans le cadre de cette phase pilote consistent en un brainstorming tdes différents acteurs totalement confidentiel (cf site de l'EMA, rubrique « Adaptive Pathways »).

5) Autres points :

- travail sur les « refreshing » des formations des investigateurs aux BPC

Le LEEM enverra un mail explicatif à C. Delval pour transmission de l'information et des besoins aux personnes concernées à l'ANSM.

Prochaine réunion à organiser mi-octobre 2015.

Les sujets suivants y seront abordés : avis scientifiques nationaux, règlement Européen essais cliniques - phase pilote, état des lieux des RTU, point sur essais cliniques et modifications d'AMM (projets prioritaires de l'agence).