

Saint-Denis, le 25 juillet 2018

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

REUNION DU 13 AVRIL 2018

Participants :

Représentants des associations de patients et d'usagers du système de santé :

Bernard Delorme	Maladies rares info services
Hélène Gaillard	Alliance Maladies rares - Association Maladie Foie enfants
Isabelle Huet-Salvetat	Alliance Maladies rares Association - Maladie Foie enfants
Hélène Pollard	Sol en SI TRT-5
Catherine Vergely	Association ISIS

Représentants de l'ANSM :

Elodie Chapel	Directrice, Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation
Sylvie Benchetrit	Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation
Annie Lorence	Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation
Valérie Salomon	Directrice, Direction des médicaments génériques
Caroline Vilain	Direction des médicaments génériques
Pascal Vaconsin	Direction des médicaments génériques
Joséphine Géraci	Direction des Affaires Juridiques et Réglementaires
Vincent Gazin	Direction des médicaments en oncologie et hématologie
Axelle de Franssu	Direction de la communication et de l'information

Ordre du jour :

- 1) Introduction et objectif du groupe de travail.
- 2) Retour des travaux conduits sur le Règlement Pédiatrique européen.
- 3) Point sur l'inclusion des adolescents dans les études précoces réalisées chez des majeurs concernant de nouvelles molécules.
- 4) Accès aux traitements en France.

1) Introduction

L'objectif de ce groupe est d'améliorer la communication autour du thème de la pédiatrie.

Un sous-groupe de travail concernant les médicaments utilisés en onco-pédiatrie pourrait être mis en place avec la direction générale de la santé. L'enjeu serait de partager les informations disponibles sur les médicaments et les essais cliniques.

L'ANSM évoque un site internet (www.notre-recherche-clinique.fr) qui sera bientôt mis en ligne (28 mai) permettant aux acteurs publics et privés de la recherche, aux professionnels de santé, aux associations de patients et au Ministère de regrouper les informations dont ils disposent sur les essais cliniques (déroulé, consentement, acteurs intervenant dans les essais). L'ANSM évoque un axe potentiel d'évolution de ce site, qui serait de contenir une base de données des sites d'inclusion par pathologie pour les essais cliniques. Les associations évoquent les nombreuses données en leur possession et leur souhait de pouvoir communiquer sur ce sujet avec le Ministère (DGOS).

Plusieurs thèmes sont abordés au cours de cette réunion.

2) Retour sur les travaux conduits sur le Règlement Pédiatrique européen.

Les pistes de réflexion formulées par la France et les Etats-Membres sont rappelées, ainsi que le bilan à 10 ans du règlement pédiatrique. L'impact important sur les développements pédiatriques et l'implémentation réglementaire est reconnu, surtout dans les domaines où les besoins chez l'adulte et l'enfant et adolescents sont similaires. A moyen terme, la révision conjointe des règlements européens portant sur les maladies rares et la pédiatrie serait envisagée. Des actions à court terme seront mises-en-place très prochainement, afin d'optimiser et accélérer les développements pédiatriques et les Plans d'Investigations Pédiatriques (PIPs) soumis au PDCO. A cet effet, une réunion s'est tenue à l'EMA le 20 mars dernier en présence de la Commission Européenne, impliquant l'ensemble des parties prenantes, pour faire un état des lieux et proposer des actions sur les axes identifiés, comme point de départ. L'association Alliance Maladies rares - Association Maladie Foie enfants a pu y participer, invitée par la France et l'EMA, ainsi que le délégué français au Comité pédiatrique (PDCO).

Les axes d'amélioration mis en place s'articulent autour de :

- L'information à destination des patients et du grand public afin de favoriser la compréhension des enjeux associés aux essais cliniques (dont faisabilité et qualité de vie) ainsi que la participation à ce type d'étude.
- Les procédures réglementaires afin de les simplifier et de diminuer les délais d'évaluation
- La transparence (des industriels et des autorités) avec la publication des données, des répertoires, des essais en cours et des sites dans lesquels ils sont conduits

Catherine Vergely (association ISIS) demande en quoi consisteraient les répertoires recensant les sites puisque de nombreuses associations renseignent déjà des informations par pathologie (cf. filière maladies rares).

L'ANSM souhaite favoriser le partage d'information sur la recherche qu'elle soit publique ou privée. L'objectif étant d'exploiter ces informations au sein du sous-groupe de travail.

Essais cliniques :

L'ANSM travaille sur l'optimisation du processus d'autorisation des essais cliniques. La volonté principale est d'accélérer l'accès à l'innovation en prenant mieux en compte la situation clinique du patient tout en garantissant la sécurité des patients et la qualité de l'évaluation. L'objectif est de simplifier le processus d'évaluation des essais cliniques. Des conseillers scientifiques / médicaux ont été nommés au sein de la direction en charge notamment de l'oncologie et dans la direction des politiques d'autorisation et d'innovation afin de renforcer l'expertise interne et le lien avec le terrain clinique. Cette année ces mesures ont coïncidé avec une mesure du CSIS (Conseil stratégique des industries de santé) qui vise à positionner la France comme leader sur la recherche clinique en Europe, et garantir dans un contexte futur de règlement européen essais cliniques que ces essais soient accessibles sur le territoire français.

Des projets de « fast track » sont en cours d'étude à l'ANSM notamment sur des sujets de besoins médicaux non couverts.

Il y a également une volonté de l'ANSM d'être plus présente au niveau européen dans les discussions sur les essais cliniques (nomination du conseiller médical DPAI comme représentant au CTFG et ad hoc expert group).

Catherine Vergely (association ISIS) revient sur deux points :

- les médicaments utilisés dans les essais cliniques ne sont pas toujours sous une forme galénique adaptée aux enfants.
 - il y a un manque d'informations sur les essais cliniques pour les familles en début de traitement puis régulièrement lors du déroulement de l'essai clinique. Nécessité d'améliorer la qualité de l'accompagnement des familles par les promoteurs. Des adaptations éventuelles des traitements en fonction des contraintes familiales pourraient être considérées.
- L'ANSM assure qu'il y a une volonté d'améliorer la qualité des dossiers déposés et qu'un travail est programmé en ce sens avec les promoteurs.

L'association ISIS insiste sur le fait que les patients se tournent vers les personnes qui proposent l'essai clinique pour obtenir des informations. L'association critique la qualité des informations qui sont données en général par le promoteur. Elle souhaiterait avoir une information moins scientifique.

Elle propose à l'ANSM d'ajouter dans le protocole de l'essai des éléments d'information vulgarisés afin que celui-ci soit mieux accepté et compris par le patient et son entourage.

Helène Pollard (Sol en SI, TRT-5) signale que l'accompagnement des familles à l'aide d'informations régulières pourrait être imposé dans les protocoles, et contribue à la qualité de l'essai clinique. Hélène Gaillard (Association Maladie Foie Enfants) suggère un recueil des problématiques, et une hotline d'information.

Pour améliorer le partage d'informations sur la pédiatrie, l'ANSM va également participer à la formation en pédiatrie des comités d'éthique.

Accès à l'innovation :

L'ANSM illustre son plan d'actions avec l'essai clinique « E-smart ». Cet essai au design innovant permet d'accélérer l'accès à un traitement pour les enfants et adolescents en rechute ou en échec thérapeutique de cancers solides ou hématologiques. Il s'agit de prendre en compte l'évaluation toxique et l'état du patient pour adapter son traitement. Le dispositif permet le recours à un panel de molécules innovantes, seules ou en association, au sein d'un seul et même essai clinique, articulé à des plateformes de génomique. Cela garantit la centralisation des informations avec un interlocuteur unique.

Concernant l'essai E-smart, l'ANSM met en place un plan de vigilance dès le début de l'essai : chaque effet indésirable est notifié et suivi. Comme pour tout essai, en cas de toxicité ou d'effet indésirable grave, l'essai clinique peut-être interrompu.

Sur le déroulement des essais cliniques en général, l'ANSM apporte un certain nombre de précisions.

Un élément de sécurisation systématique des essais cliniques est la prévention de la perte de chance dans le cadre de l'évaluation de l'essai par l'ANSM. De manière très générale et sauf exception, l'essai clinique n'est pas autorisé s'il existe un médicament qui a montré son inefficacité auparavant.

L'ANSM s'assure également du respect des bonnes pratiques cliniques au travers d'inspections conduites sur les sites de réalisation des essais cliniques.

Dans le cadre de l'essai Esmart, une hotline devrait être également disponible. 4 firmes doivent financer cette hotline à mi-temps et cela est précieux pour les patients et leurs familles. L'ANSM rappelle cependant que toute information délivrée par le promoteur doit avoir été auparavant validée par l'agence. La hotline présente l'avantage de permettre des remontées de terrain plus rapides.

Discussion autour de l'exemple E-smart :

Les associations discutent de la mention « *les investigateurs sont à la disposition du patient* ». Cela ne semble pas toujours être respecté. La disponibilité des médecins investigateurs pour répondre aux

questions médicales et scientifiques entourant les essais cliniques une fois l'inclusion du patient effectuée est discutée. Il semble que les personnes présentes sur le terrain (établissement de santé) ne sont pas toujours formées pour répondre à toutes les interrogations des patients.

L'exemple des effets indésirables potentiellement observables au cours d'un essai est discuté. Les associations souhaiteraient avoir les informations obtenues des essais pratiqués sur l'animal et le cas échéant des essais sur l'adulte. Elles souhaiteraient que ces informations soient disponibles pendant la tenue de l'essai et pas seulement aux cours de l'inclusion des patients.

Les associations considèrent que :

- L'information destinée aux patients ne semble pas adaptée, information trop scientifique
- La sensation par les patients de ne pas avoir « accès » aux médecins investigateurs une fois l'inclusion réalisée.
- Les délais de prise en charges liés aux circuits pharmaceutiques sont ressentis comme mal organisés (temps d'attente pour avoir les traitements par exemple)
- L'administration des médicaments entrant dans certains essais cliniques ne semble pas avoir été évaluée car il faut couper / broyer / diviser des comprimés pour pouvoir les administrer aux patients inclus dans l'essai. La question de la dose réellement administrée est posée.
- Les associations souhaitent qu'il y ait une évaluation de la qualité de vie des patients et de leur entourage (répondant notamment à la question de l'administration du médicament) en plus de l'évaluation de la qualité et de la sécurité du médicament.

Elles souhaitent définir avec l'ANSM des facteurs à prendre en compte lors de l'évaluation des essais cliniques.

ATU :

Les ATU nominatives permettent l'utilisation d'un traitement de maladie rare ou grave ne bénéficiant pas d'AMM en France. Elles sont octroyées pour des patients, en impasse thérapeutique qui ne peuvent pas être inclus dans un essai clinique. Sur l'ensemble des ATU disponibles en France, la part des ATU nominatives en pédiatrie représente 35 à 40%. Ce dispositif permet souvent une mise à disposition de formes galéniques adaptées à l'enfant.

3) Point sur l'inclusion des adolescents dans les études précoces réalisées chez des majeurs concernant de nouvelles molécules (cf. notamment Recommandations aux CPP pour l'examen d'un protocole de recherche concernant les mineurs)

Le problème de l'inclusion des adolescents dans les essais cliniques a été soulevé par des médecins qui pointent les pertes de chances qui en découlent pour ces patients alors que les adultes atteints des mêmes pathologies ont pu bénéficier d'un accès précoce aux traitements.

Les domaines concernés sont notamment les suivants :

- Oncologie
- Immunologie
- Cardiologie
- Infectiologie

Les associations de patients s'inquiètent des effets du médicament sur la croissance et sur la puberté.

Les chercheurs veulent inclure systématiquement les adolescents avec les adultes.

Les associations souhaitent que ce ne soit fait que lorsque la maladie est rare et sans traitement disponible.

Il est remarqué que cette demande d'inclure les adolescents avec les adultes dans les essais cliniques quand cela est possible, est en phase avec les demandes du PDCO, vu le temps nécessaire aux développements pédiatriques et la durée de protection limitée des médicaments, afin de ne pas exclure les plus jeunes patients, dont les nouveau-nés, des essais cliniques et donc du processus d'AMM, avec les informations pédiatriques nécessaires pour tous les âges. Cette demande ne devrait pas en conséquence se limiter aux pathologies rares. De plus, des essais de phase 3 peuvent être concernés.

Concernant les critères des CPP, il faudrait mentionner la pharmacologie et la définition de la dose. Si l'efficacité est différente entre adulte et population pédiatrique, l'efficacité chez les adultes ne devrait pas être prise en compte pour autoriser l'inclusion des adolescents. D'autre part les options thérapeutiques devraient être prises en compte. En fonction de la dose définie chez l'adulte, des caractéristiques pharmacologiques de la molécule, la détermination de la dose initiale est possible, si besoin avec des méthodes innovantes (modélisation PK/PD).

- La loi sur la Bioéthique est en cours de modification et dispose que les essais sur les adolescents peuvent être entamés, dans un cadre restrictif, sans passage devant le CPP, quand :
 - La pathologie du patient engage son pronostic vital
 - Le traitement a une efficacité démontrée

4) Accès aux traitements pour la population pédiatrique en France.

Il est régulièrement montré que de nombreux médicaments prescrits et administrés chez l'enfant n'ont pas:

- La forme galénique adaptée à leur administration
- D'AMM dans leur utilisation pédiatrique

Il est aussi observé que pour certains essais cliniques en pédiatrie, les formes pharmaceutiques « adulte » sont parfois utilisées (et donc non adaptées...).

Plusieurs solutions sont proposées :

- Les PUMA et les PIP
- Les préparations pharmaceutiques (magistrales, hospitalières et officinales)

Concernant les préparations pharmaceutiques pédiatriques réalisées par les officines, la loi de 2014 oblige les pharmacies à être autorisées par les ARS pour leur réalisation. Le directeur général de l'ARS peut demander un bilan de ces préparations aux officines qui les réalisent.

Les associations de patients reviennent sur plusieurs points de discussion :

- Il existerait une sous déclaration de pharmacovigilance : « Pas de déclaration des parents par peur d'être accusés »
- Difficulté de discuter entre parents
- Information insuffisante des parents d'où une impression de non choix des traitements

Les perspectives discutées par les associations :

- Collaborer davantage avec d'autres pays concernant les préparations pharmaceutiques.
- Utiliser davantage l'expertise des pharmaciens hospitaliers
- Mettre en place des modules de formation sur la prescription des préparations dans le cursus médical
- Harmoniser la tarification des préparations
- Imaginer une auto-déclaration des préparations magistrales par les officinaux autorisés aux ARS

A l'issue de ces échanges, plusieurs sujets ont émergé sur lesquels l'ANSM proposera un programme aux associations sur la base des réflexions suivantes :

1. La prochaine réunion sera l'occasion pour l'ANSM d'exposer les orientations stratégiques de l'agence sur la pédiatrie dans le cadre de la Stratégie nationale de santé, ainsi que sur les prochaines étapes à l'EMA d'optimisation du règlement pédiatrique
2. Echange avec la HAS concernant les travaux de la Commission de la transparence
3. La DGOS va être contactée par l'ANSM concernant
 - a. l'enjeu de répertoire sur les sites d'inclusion et sur les essais cliniques, en capitalisant notamment sur les démarches associatives,
 - b. le devenir des travaux sur le « hors AMM » et RTU en fonction des besoins des patients
4. Concernant les essais de type AcSé (essai précoce, accès sécurisé à des thérapies ciblées innovantes) et a fortiori sur E-SMART : attention à la qualité de l'information délivrée aux familles, notamment le besoin d'information régulière sur le déroulé de l'essai (mise à disposition de hotline ?), ainsi qu'au traitement adapté (au sens de l'administration du médicament).

Il est attendu un retour écrit des représentants d'associations sur des dysfonctionnements afin de pouvoir sensibiliser les acteurs directement concernés par cet essai et notamment l'INCa et les CPP.

La DPAI travaille à l'amélioration continue de la spécificité pédiatrique dans l'évaluation des essais cliniques en lien avec les CPP.

5. Sujet sur les ATU « Bis » : la DSS va être interrogée sur d'éventuelles mesures dans le cadre du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) qui est une instance de dialogue entre l'Etat et les industries de santé
6. Travaux sur les préparations pédiatriques : les travaux vont se poursuivre en inter-session avec Helene Gaillard notamment.
7. 6 juillet : prochaine réunion, où pourront être abordés (réunion finalement reportée au 25 septembre):
 - a. Le point sur les livrables relatifs aux préparations
 - b. Le retour d'expérience sur les répertoires associatifs de sites d'essais cliniques
 - c. La présentation de la mission d'inspection des essais cliniques et du système de PV par la direction de l'inspection de l'ANSM. Rappel des Bonnes pratiques cliniques