

# Comment gérer les données d'une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation)



Jeudi 13 Novembre 2014  
Patricia ROY, Chef de Projet  
Jérôme PAGET, Directeur EDC



# ATU/RTU : Définition

- ATU = Procédure française créée en 1986
- Autorisation délivrée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé)
- Permet à certaines catégories de malades d'utiliser des **médicaments n'ayant pas encore été mis sur le marché, en l'absence d'alternative thérapeutique.**
  - Notamment destinée aux malades du cancer ou du SIDA en phase terminale, ou aux personnes atteintes de maladies rares.
- 2 types d'autorisation temporaire d'utilisation :
  - ATU nominatives : accordée pour une durée limitée (1 jour à 1 an) éventuellement renouvelable
  - ATU de cohorte : généralement l'étape qui succède à une ATU nominative et précède l'AMM

# RTU: Recommandation Temporaire d'utilisation

- Existe depuis mai 2012
- Peut s'appliquer à tous les médicaments **ayant une AMM** en France
- Peut concerner une seule spécialité pharmaceutique ou plusieurs appartenant à un groupe générique ou ayant un mécanisme d'action similaire.
- Octroyée pour une durée maximale de 3 ans
- Financement à la charge du laboratoire
  - mise en place et financement de la collecte des données relatives au suivi des patients tel que décrit dans le protocole
  - ne sont pas concernés
    - les examens complémentaires
    - les consultations liées à la prise en charge habituelle du patient

# RTU: Procédure de mise en place

- Auto-saisine de l'ANSM
  - Signalement possible à l'ANSM par :
    - le ministre chargé de la santé, le ministre chargé de la sécurité sociale, la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam), l'Institut National du Cancer (Inca), les centres de référence/compétence en charge des maladies rares, les associations agréées de patients
    - Dans tous les cas, l'initiative d'engager la procédure d'élaboration d'une RTU, relève de la compétence exclusive de l'ANSM.
- Collecte des informations nécessaires à l'instruction auprès
  - des laboratoires
  - du centre de référence de la maladie rare concernée s'il existe
  - de l'INCA si la pathologie concernée relève de la cancérologie.
- Délai de réponse de 3 mois
- Evaluation par l'ANSM du rapport bénéfice/risque à l'issue de ces 3 mois
  - Expertise scientifique

# RTU: Procédure de mise en place

- Projet de RTU avec protocole de suivi et convention adressés au(x) laboratoire(s) concerné(s)
  - Modalités de suivi des patients
  - Modalité de recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation des spécialités concernées par la RTU.
  - Modalités de communication à l'ANSM des informations issues du suivi des patients par le(s) laboratoire(s) ;
    - périodicité et les modalités de l'envoi à l'agence des rapports de synthèse de ces données
  - Rôle des intervenants dans le cadre du suivi
    - de l'ANSM
    - des professionnels de santé
    - du (des) laboratoire(s)
- Signature sous 1 mois

# En pratique pour la RTU baclofène

- **Auto-saisine** en décembre 2012
- **4 juillet 2013** : réunion entre ANSM et experts pour construire le protocole
- **18 septembre 2013** : réunion avec les laboratoires pour discuter du protocole
- **31 octobre 2013** : envoi aux laboratoires du protocole et de la convention avec demande de réponse sous 1 mois
- **Portail RTU** prêt pour le 16 janvier 2014
- **En pratique** : discussion jusqu'à mi-mars 2014 pour un démarrage mi mars 2014

# RTU: en résumé

## Une recommandation temporaire d'Utilisation (RTU)

- autorise la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France,
- dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM,
- en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée autorisée.

Procédure dérogatoire exceptionnelle, de durée limitée, permettant de répondre à un besoin thérapeutique non couvert dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable.

S'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée

Objectif de sécuriser l'utilisation des médicaments

# 3 RTU en France à ce jour

1ère : Début le 17/03/2014

- RTU baclofène : LIORESAL 10 mg, comprimé sécable - BACLOFENE Zentiva 10 mg, comprimé

2ème : Début le 07/04/2014

- RTU tocilizumab : ROACTEMRA, 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion

*Traitement de la maladie de Castleman inflammatoire (à CRP élevée) non associée au virus HHV8*

3ème : octroyée le 04/07/2014

- RTU Infliximab : REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

*Traitement de la maladie de Takayasu réfractaire aux traitements conventionnels*



# RTU baclofène

Visé à permettre et à encadrer l'utilisation du baclofène dans des indications autres que celles de son AMM,

- « Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles ».

et

- « Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles ».

# Le baclofène et son AMM

Agoniste des récepteurs GABA B + Relaxant musculaire d'action centrale

En France, **2 spécialités pharmaceutiques** (par voie orale)

Lioréal 10 mg, cp sécable  
Novartis Pharma SAS



Baclofene Zentiva 10 mg, cp  
Sanofi Aventis France



## AMM

- Contractures spastiques de la sclérose en plaques
- Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique)
- Contractures spastiques d'origine cérébrale

## Dose maximale

- 80 mg en ville
- 100 à 120 mg en milieu hospitalier

# Contexte et Objectifs de la RTU baclofène

- Baclofène utilisé dans l'alcoolodépendance depuis 2008
  - Publication du livre « Le dernier verre » par le cardiologue Olivier Ameisen
  - En 2012, 17000 nouveaux patients traités dans l'alcoolodépendance
  - 60% des prescriptions du baclofène dans l'alcoolisme
- Encadrer la prescription hors AMM
  - Mise en place d'un protocole
  - Obligation de rentrer tout nouveau patient dans un portail de suivi
- Pouvoir donner la possibilité à tous les MG de prescrire
  - 10000 médecins ont déjà prescrit au moins 1 fois du baclofène dans l'alcoolodépendance
- Recueillir les EIs les plus fréquents sous baclofène
- Favoriser l'accès aux soins

# RTU Baclofène : Modalités pratiques de réalisation

- Nombre de patients potentiels : 200 000
- Nombre de médecins potentiels : 20 000
- Demande de l'ANSM d'adaptation du portail possible à tout moment
- Nécessité d'avoir un portail simple et attractif; aucune formation requise
- Organisation de l'étude:
  - Déclaration du patient et d'entrée dans la RTU
  - Suivi
  - Fin de traitement

# RTU Baclofène : Données collectées

- Aspects CNIL
  - Nécessité de faire une demande d'autorisation
    - Schéma de circulation des données
    - Authentification des médecins
      - Carte Professionnel de Santé?
  - Autorisation unique pour les RTU et les ATU en cours de discussions entre la CNIL et l'ANSM
    - Engagement de conformité à cette autorisation unique
    - Equivalent à la conformité MR-001 des essais cliniques

# RTU Baclofène : Nature des données collectées

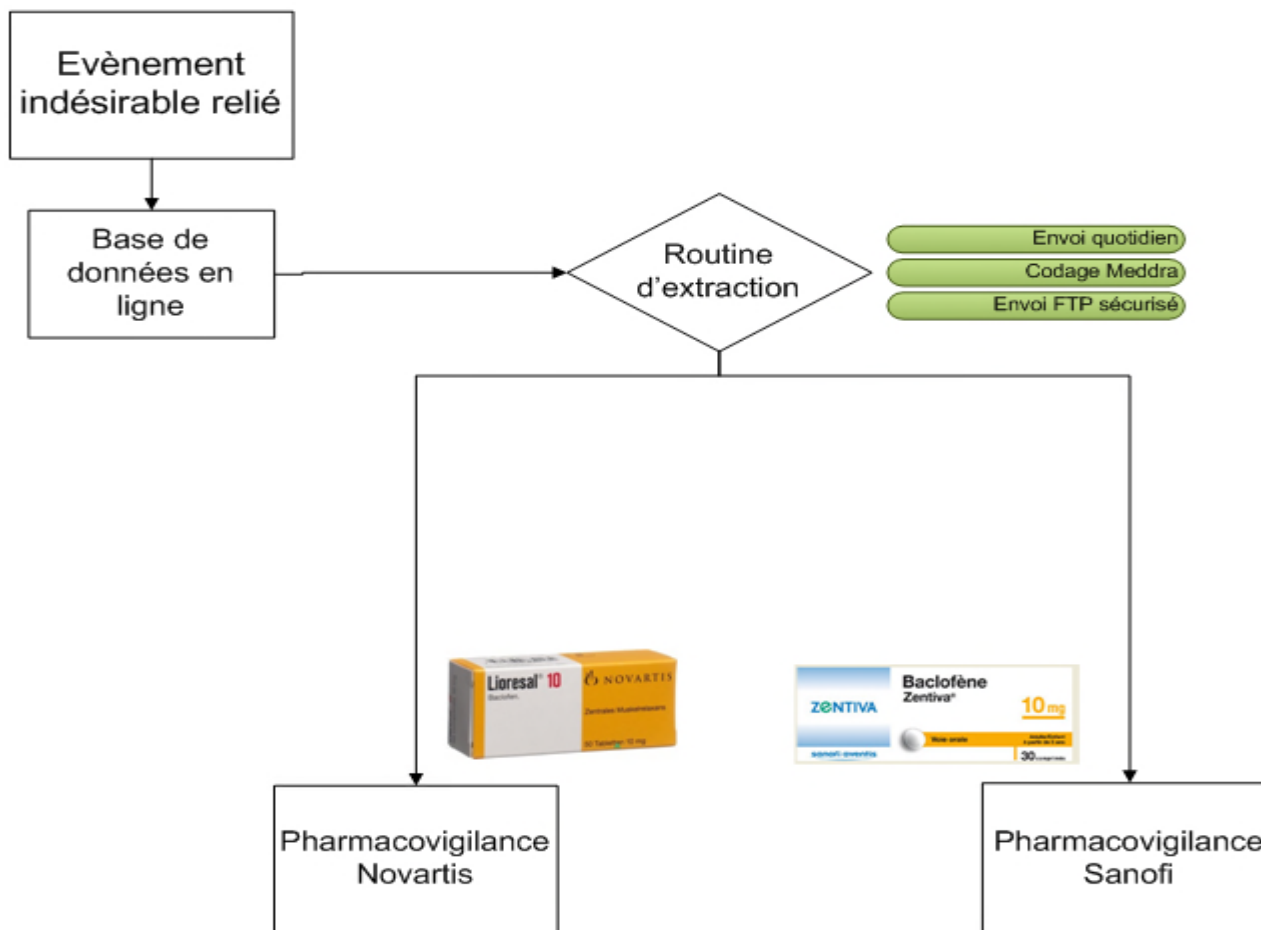
- Données médecin (civilités + N° d'identification unique n°RPPS)
- Données patient
  - A la déclaration :
    - Initiales, Date de naissance, N° patient
  - Lors des visites de suivi :
    - A la 1ère visite : objectif du patient, critères d'inclusion dans la RTU
    - Dépendance : tentative précédente d'arrêt, consommation d'alcool, score de craving
    - Bilan biologique (si disponible) : ASAT/ALAT, Gamma GT
    - Effet indésirable
    - Traitement par Baclofène : Date de début, date de fin, posologie, phase (titration, plateau)

# RTU baclofène : impératifs pharmacovigilance

- Un export quotidien vers les laboratoires sponsors.
- Un export trimestriel pour l'ANSM; Les Eis du trimestre
- Un export semestriel cumulatif pour l'ANSM
- Exports spécifiques à la demande
  - en cas de signal d'alerte PV
  - si demande de l'ANSM

# RTU baclofène : impératifs pharmacovigilance

## Pharmacovigilance





# RTU Baclofène: Contraintes liées au projet

- Gérer l'ensemble de l'effectif patient via un e-crf (base de 300 000 patients et de 100 000 médecins)
- Volumétrie des données et accès concurrents très importants (QP)
- Un e-crf 'simple' orienté principalement vers la saisie (BBD en ligne);
  - Affranchissement partiel des contraintes issues du 21 CFR Part 11
  - Aucun process métier implémenté,
  - Tableaux de suivi à minima pour le chef de projet

# Gestion de la volumétrie et des accès concurrents

- Anticipation technique dès la phase d'étude par le choix d'une architecture dimensionnée (serveurs, système, logiciels)
- Organisation technique permettant de reprendre le service en cas de déficience
- Utilisation d'un code HTML le plus standard et le moins « lourd » pour répondre à la diversité des navigateurs et des débits de ligne Internet:
  - Peu ou pas de Javascript/JQuery
  - Elimination HTML v5
  - Peu d'images
- Optimisation de la base de données (indexation très ciblée) et minimisation de la taille des échanges:
  - Objectif de moins 1 sec sur tous les traitements effectués sur serveur

# Gestion de la volumétrie et des accès concurrents

- Génération d'un jeu de données aléatoires à la taille de l'objectif cible:
  - 300 000 patients dans toutes les tables, 100 000 médecins.
- Tests d'accès concurrents avec simulation de 300 accès concurrents (simultanés) :
  - Mesure du temps de connexion
  - Mesure des temps d'enregistrement

# RTU Baclofène: Contraintes liées au projet

- Exploitation des données:
  - Aucun monitoring.
  - Aucune demande de correction émise à l'attention des prescripteurs
  - Contrôle des données en cours de saisie via des contrôles 'On line'.

# RTU Baclofène: Qualité des données et exploitation

Un rapport trimestriel pour l'ANSM, un rapport semestriel sur toutes les données collectées (rapport public):

## Exploitation des données



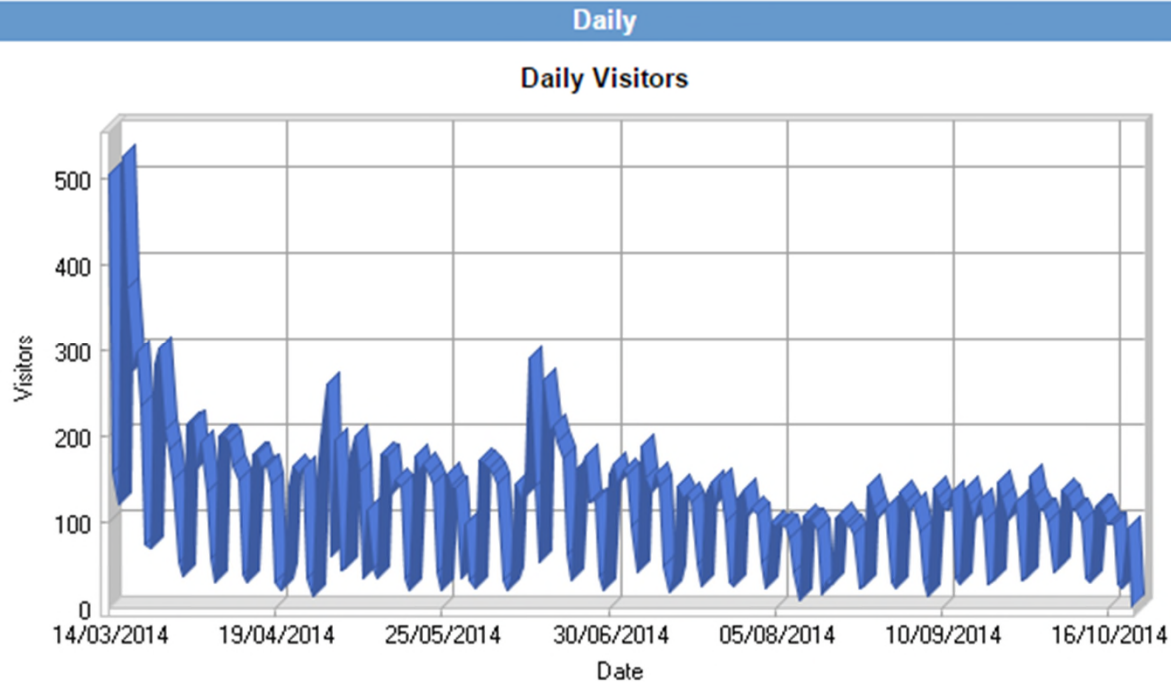
# RTU Baclofène: Système d'information mis en place

- **Caractéristiques du système d'information :**
  - Auto-inscription des médecins prescripteurs
- **Collecte d'information :**
  - Navigation simplifiée
  - Implémentation de contrôles majoritairement bloquants
- **Déclaration électronique** des EIs sous 24 heures



# Résultats

Une centaine de connexions/jour, en jours ouvrés

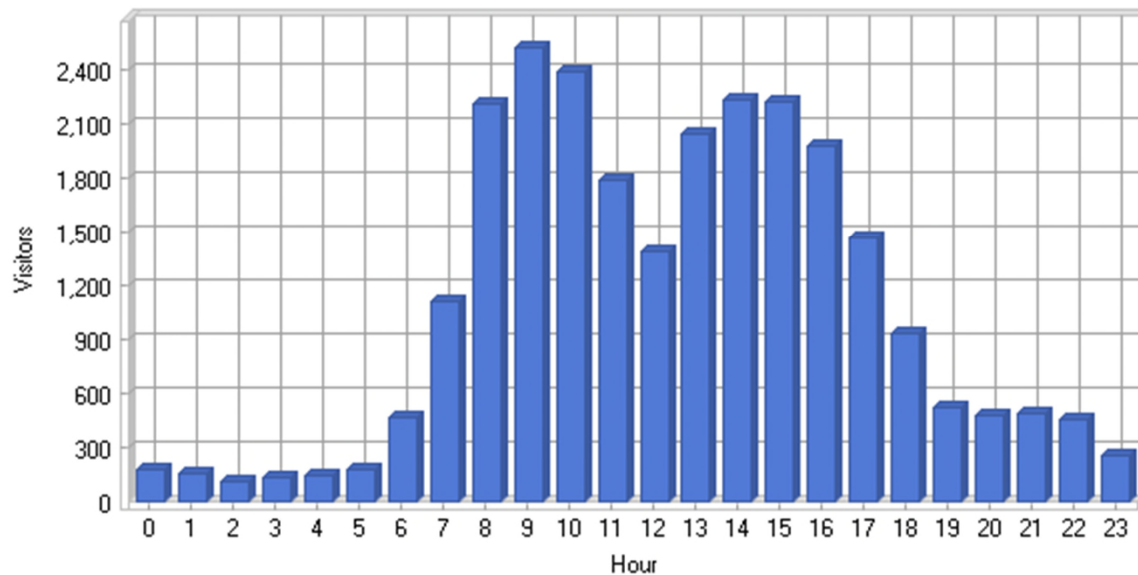


# Résultat

Une activité au plus proche du patient, pendant la consultation.

By Hour of Day

Activity by Hour of Day





# Résultats

## Les chiffres au 10 novembre 2014

- Nombre de médecins inscrits : 1248
- Nombre de médecins ayant déclaré au moins 1 patient : 761
- Nombre de patients déclarés : 4270
- Nombre de patients en initiation de traitement : 1698
- Nombre de patients en arrêt de traitement : 241
- Nombre de patients sur une projection à 3 ans : 19563

# Conclusion

## Dates clés

- Jeudi 13 mars 2014 : Passage à la CNIL
- Vendredi 14 mars 2014 : Annonce du démarrage de la RTU sur le site de l'ANSM
- Lundi 17 mars 2014 : Démarrage du portail de recueil de données
- 13 juin 2014 : parution au JO du remboursement du baclofène dans le cadre de la RTU

## Bilan à 6 mois

- Point de vue de l'ANSM :
  - "C'est plutôt un succès", selon François Hébert, directeur général adjoint de l'ANSM
  - "Surtout que la courbe des médecins et patients adhérant à la RTU et inscrits sur le site continue à augmenter 'raisonnablement'"
- Ce que l'on espérait :
  - environ 15.000 patients inscrits après 6 mois de lancement.
- Ce que l'on espère :
  - 100.000 médecins et 300.000 patients sur le portail d'ici trois ans