

Modalités d'approvisionnement de l'Epidyolex[®]: un parcours du combattant

ORPHEM

Nicolas Delmotte pharmacien assistant CHU CONCEPTION

13 juin 2019



Contexte

Le décret n° 2013-4731 du 5 juin 2013 modifiant les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique permet dorénavant à l'ANSM d'octroyer une AMM pour des spécialités pharmaceutiques à base de cannabis et ses dérivés cannabinoïdes et autorise les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi relatives à ces spécialités.

Législation



- Le cannabidiol (CBD) fait partie des composés actifs majeurs du cannabis, autrement appelé chanvre, au même titre que le delta-9-TétraHydroCannabinol (THC). Les THC sont des substances inscrites sur la liste des stupéfiants. Leur utilisation est donc strictement encadrée
- le CBD « *est une autre molécule du chanvre qui n'a pas d'effet stupéfiant* »

Au niveau France

- Marinol®=dronabinol ou THC synthétique

- Douleurs neuropathiques centrales et périphériques

- Après échec des traitements de première ou deuxième ligne : Antidépresseurs tricycliques : Laroxyl/Elavil (amitriptyline), Ludiomil (maprotiline), Anafranil (clomipramine), Tofranil (imipramine), Anti-épileptiques : Neurontin (gabapentine), Lyrica (prégabaline), ISRNA : Cymbalta (duloxétine), Versatis (lidocaïne), Qutenza (capsaïcine), Opioides forts (par exemple tramadol)

- ATU nominative en France depuis 2001 et aux Etats-Unis depuis 1986

- Sativex®=mélange de THC + cannabidiol

- traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques

- AMM 2014 ASMR V et SMR faible

- Cesamet®=nabilone THC synthétique

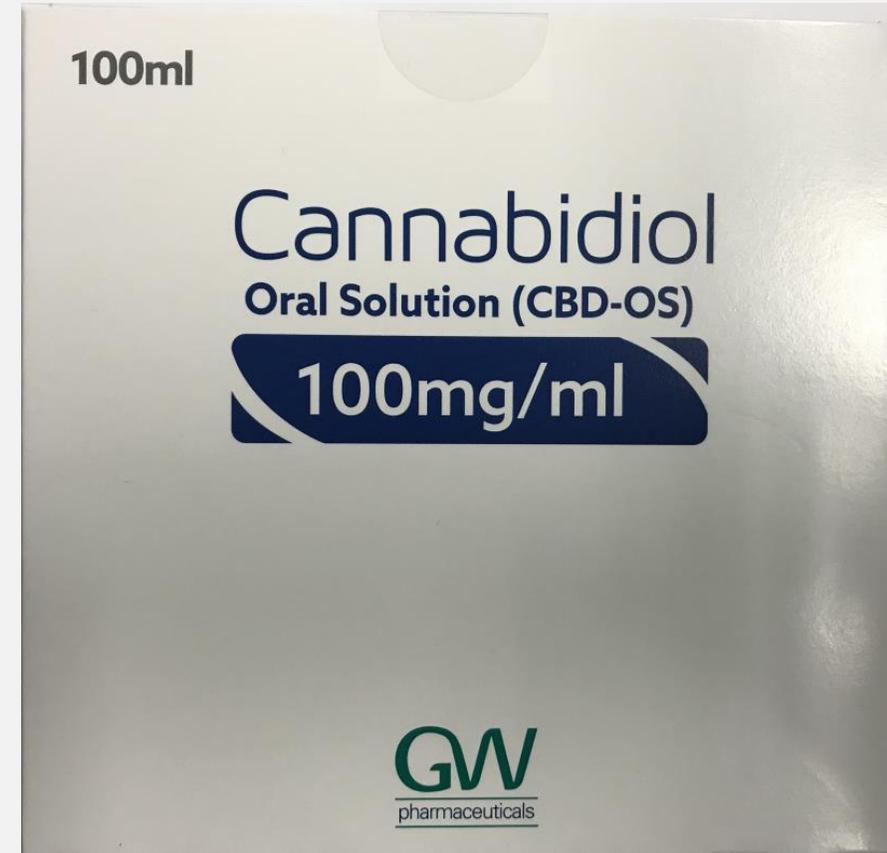
- Vomissements rebelles induits par le cancer, le VIH ou leur traitement (chimiothérapie, radiothérapie)

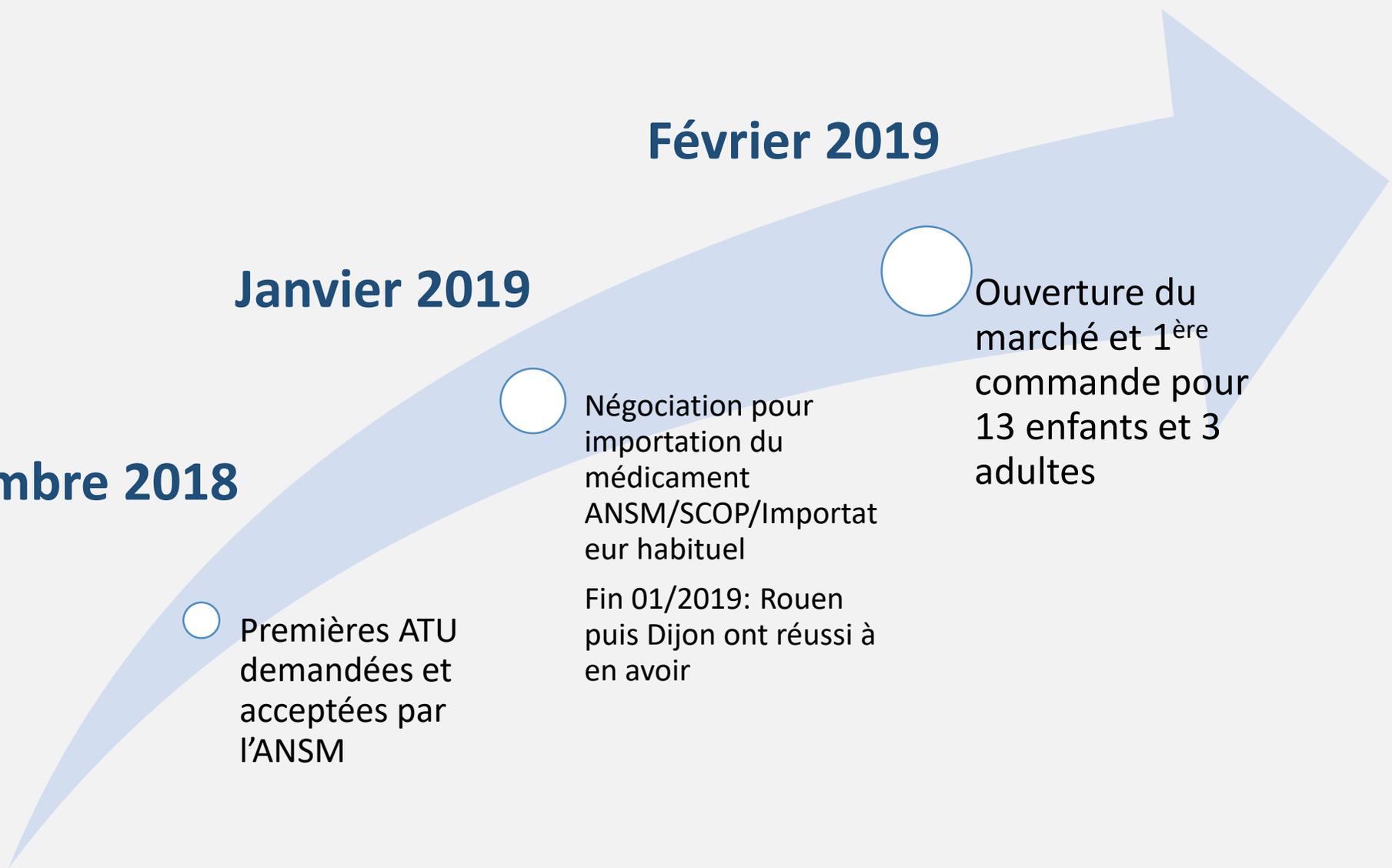
- Demande d'AMM en cours



EPIDYOLEX®

- Cannabidiol dosé à 100mg/ml
- ATU Nominative avec 2 indications en adjuvant au clobazam:
 - Syndrome de Lennox Gastaut
 - Syndrome de Dravet
- Action sur les convulsions
- Pas d'effet psychoactif comparable au THC
- Médicament importé des Etats-Unis





Février 2019

Janvier 2019

Décembre 2018

Ouverture du marché et 1^{ère} commande pour 13 enfants et 3 adultes

Négociation pour importation du médicament
ANSM/SCOP/Importateur habituel

Fin 01/2019: Rouen puis Dijon ont réussi à en avoir

Premières ATU demandées et acceptées par l'ANSM

Création d'un compte



Durbin PLC, Unit 5, Swallowfield Way, Hayes, Middlesex, UB3 1DQ

Customer Account Application Form

Select Department		
PLEASE NOTE THE RELEVANT SECTIONS YOU MUST COMPLETE AND RETURN TO DURBIN. Enter your initials showing which sections you have completed.		
		Initials
SECTION A	ALL CUSTOMERS TO COMPLETE	<input type="checkbox"/>
SECTION B	APPLIES TO MANUFACTURERS AND WHOLESALE DISTRIBUTORS OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS ONLY	<input type="checkbox"/>
SECTION C	APPLIES TO NON-UK BASED CUSTOMERS (OPTIONAL FOR UK CUSTOMERS)	<input type="checkbox"/>
SECTION D	ALL CUSTOMERS TO COMPLETE	<input type="checkbox"/>

SECTION A: (TO BE COMPLETED BY ALL CUSTOMERS)

BUSINESS STRUCTURE (Select all that apply)

- | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Profit | <input type="checkbox"/> Corporation | <input type="checkbox"/> Distributor | <input type="checkbox"/> Comparator Sourcing |
| <input type="checkbox"/> Non-profit | <input type="checkbox"/> Proprietor | <input type="checkbox"/> Pharmacy | <input type="checkbox"/> Clinical Trials |
| <input type="checkbox"/> Importer | <input type="checkbox"/> Manufacturer | <input type="checkbox"/> Hospital | <input type="checkbox"/> Research & Development |
| <input type="checkbox"/> Exporter | <input type="checkbox"/> Wholesaler | <input type="checkbox"/> GP | <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> |

ENTER NUMBER OF YEARS ESTABLISHED:

GENERAL AND BILLING INFORMATION

Company name: <input type="text"/>	VAT No.: <input type="text"/>
Company registration number: <input type="text"/>	Telephone: <input type="text"/>
Address: <input type="text"/>	Fax: <input type="text"/>
County: <input type="text"/>	Website: <input type="text"/>
Ship to address (if different): <input type="text"/>	Contact name: <input type="text"/>
	Notify party (if different): <input type="text"/>



Institution Registration Form



Instructions: to obtain the first order of stock a number of registrations are required

Durbin Customer application form	Completed on behalf of the institution holding and ordering the stock. This is a one time registration
Ordering institution	Completed on behalf of the institution ordering the stock. This is a one-time registration
Physician	Completed by the prescribing physician. This is a one-time registration.

Institution Information

1. Institution Name

2. Institution Address

3. Name of person completing

4. Job Title

5. Telephone Number

6. Email Address

7. Product Requested

Institution Declaration

8. Confirm that all local and national regulations and requirements will be met for all importations. Please state yes or no.

9. Confirm that informed patient approval will be obtained. Please state yes or no.

10. I confirm that I will report all adverse events (serious and non-serious) within 24 hours to GW Pharma via e-mail (pvd@gwpharm.com) or fax (+44 1223 233 319). Please state yes or no.

11. I confirm that all adverse events (serious and non serious) will be reported within 24 hours to the relevant competent authority. Please state Yes of No

12. As part of the program in addition to the regulatory information that Durbin are required to keep for the compliant supply of pharmaceuticals, Durbin will also keep and maintain in a digital format the information contained in this form. The information contained in this form will also be shared with GW Pharmaceuticals the sponsor of this Program. The information will be stored and disseminated in accordance with Durbin's privacy policy - <http://www.durbinglobal.com/privacy-policy> . I agree to the terms and conditions, please state yes or no.

Signed:

Date:

Should you have any queries please contact Durbin on GWPharma@DurbinGlobal.com or on +44 20 8869 6506. Supply of the product is subject to you confirming that you have complied with applicable national and/or local regulatory requirements.

Durbin use only	Unique identifier	25-MAP-FORM-CANNA201811.FR.2
-----------------	-------------------	------------------------------



Physician Registration Form

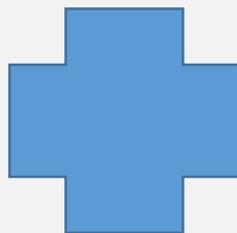


Instructions: to obtain the first order of stock a number of registrations are required

Durbin Customer application form	Completed on behalf of the institution holding and ordering the stock. This is a one time registration
Ordering institution	Completed on behalf of the institution ordering the stock. This is a one-time registration
Physician	Completed by the prescribing physician. This is a one-time registration.

Physician Details

1. Physician Name:		2. Medical Specialty:	
3. License Number:		4. Institution:	
5. Physician Work Address:			
6. Contact Number and/or Email Address:			



Physician Declaration

1. I acknowledge that Cannabidiol OS will be supplied under my direct personal responsibility and I am responsible for all communications with the patient. I confirm that I will ask and obtain informed consent from the patient regarding the use of the prescribed medication and to the processing of any personal data relating to the Early Access Program, and communication of such data to third parties (e.g. national regulatory authorities, Durbin) to the extent necessary for the management of the program.

2. I hereby declare that I possess the relevant qualifications, license(s) and authorisations needed (where applicable) to use Cannabidiol OS.

3. I hereby declare that the necessary permissions have been granted for me to use Cannabidiol OS in the institution named above.

4. I confirm that I will report all adverse events (serious and non-serious) within 24 hours to GW Pharma via e-mail (pvd@gwpharm.com) or fax (+44 1223 233 319). Please state yes or no.

5. I am aware that all adverse reactions to Cannabidiol OS must be reported to the relevant competent authority in the country in which Cannabidiol OS has been prescribed and administered.

6. I agree that as part of the program in addition to the regulatory information that Durbin are required to keep for the compliant supply of pharmaceuticals, Durbin will also keep and maintain in a digital format the information contained in this form. The information contained in this form will also be shared with GW Pharmaceuticals the sponsor of this Program. The information will be stored and disseminated in accordance with Durbin's privacy policy - <http://www.durbinglobal.com/privacy-policy>

7. I agree that Durbin can send updates on this and other programs

Signed:

Date:

Should you have any queries please contact Durbin on GWPharma@DurbinGlobal.com or on +44 20 8869 6506. Supply of Cannabidiol OS is subject to you confirming that you have complied with applicable national and/or local regulatory requirements.

Durbin use only	Unique identifier	25-MAP-FORM-CANNA201811.FR.3
-----------------	-------------------	------------------------------

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Demande d'autorisation d'importation de stupéfiants

CONVENTION INTERNATIONALE DE 1961 SUR LES SUBSTANCES STUPEFIANTS
(article R.5132-78 du code de la Santé Publique)

Formulaire à adresser à

ANSM
Direction des Médicaments en Neurologie,
Psychiatrie, Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie,
ORL, Ophtalmologie, Stupéfiants
Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes (133)
143-147, Bld Anatole France
93285 SAINT-DENIS
Téléphone : 01.55.87.36.33
Télécopie : 01.55.87.35.92

Arrêté du 22 février 1990 modifié publié au journal officiel du 07 juin 1990 fixant la liste des substances stupéfiantes

Informations sur l'importateur

Nom : AP-HM CHU Conception Service Pharmacie

Adresse : 147 boulevard baille 13005 MARSEILLE

Numéro de l'autorisation : SIRET 26130008100484 FINESSE 130786049

Nom et adresse du site de stockage si différents :

Informations sur le(s) produit(s) à importer :

Dénomination(s) et présentation(s) : EPIDYOLEX

Quantité : 28 flacons de 100mL pour 14 patients

Pour les spécialités pharmaceutiques, numéro CIP : 5911516

Teneur en base anhydre de la totalité de l'importation (en grammes) :

Justification de l'importation : syndrome de LENNOX-GASTAUT réfractaire syndrome de DRAVET

Import pour Réexport : DURBIN

Informations sur le fournisseur :

Nom : GW PHARMACEUTICALS

Adresse : Sovereign House Vision Park Histon Cambridge CB24 9BZ United Kingdom



ansm Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
Equipe produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants

Saint-Denis, le 3 juin 2019

Affaire suivie par :
Tél. : 01.55.87.36.33

AP- HM HOPITAL DE LA CONCEPTION
SERVICE PHARMACIE - 147
BOULEVARD BAILLE
13005 MARSEILLE
FRANCE - *n.delrotte*

Madame, Monsieur,

Comme suite à votre demande du 31 mai 2019, veuillez trouver ci-joint, l'autorisation d'importation, en deux exemplaires, portant le numéro :

AIS-2019-6-1680
L'original doit être adressé à l'exportateur étranger.
Le duplicata vous est destiné.

Je vous serais obligé de bien vouloir m'informer de la date à laquelle l'opération aura été réalisée.

Veuillez croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

P/LE DIRECTEUR GENERAL ET PAR DELEGATION
LA DIRECTRICE ADJOINTE CHARGÉE DES MÉDICAMENTS EN
NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHÉSIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE,
STUPEFIANTS et MÉDICAMENTS DES ADDICTIONS
NATHALIE ARENS-RICHARD

Commande

- Par mail GWPharma@DurbinGlobal.com avec:
 - Bon de commande avec nombre de flacons par patient
 - ATU nominative
 - Physician Registration Form
 - Institution Registration Form pour la première commande
 - Importation ANSM
- Numéro attribué par patient par GW Pharmaceuticals:
CANNA_PAT_00401_PHY_00110_INS_00086
- Livraison en 72h (même des livraisons le samedi et 2 livraisons dans une journée)
- Possibilité de commander en plus des seringues de 1ml pour les petits volumes

Présentation de l'EPIDYOLEX®



Adaptateur
seringue

Seringue
1ml en plus

2 seringues
5 ml

- Conservation à température ambiante à l'abri de la lumière
- Pendant 12 semaines une fois ouvert
- Contient de l'huile de sésame et de l'alcool

Gestion des patients

- Envoi d'un mail aux neurologues et aux secrétaires pour le démarrage des traitements: Dr Villeneuve, Dr Lepine et Pr Milh pour les enfants et Pr Bartoloméi pour les adultes
- Attente importante de la part des parents
- 16 patients / 34 patients n'habitent pas Marseille ou proximité:
 - ❖ Aix, Pertuis, Brignoles, Briançon, Gap, Nice Lerval, Saint Tropez, Toulon, Digne, Orange, Avignon, Grasse, Arles et Martinique
 - ❖ Problématique du patient de Martinique
 - ❖ Pour l'instant pas de dispensation sur Monaco
 - ❖ Transfert vers les autres PUI avec le médecin du patient en copie

Début des traitements

- Fin février
- Entretien avec les parents surtout pour l'administration/la gestion de la période de titration (augmentation de 5mg/kg soit par semaine soit tous les 15 jours)
- Effets secondaires (diarrhées, somnolence): ce sont souvent des enfants polymédicamentés (épilepsie pharmaco-résistante): bonne gestion par les parents
- Ordonnance sécurisée pour 28 jours (stupéfiant?)
- Tableau de suivi au début des traitements pour que les médecins soient au courant des dates de début de traitement pour le suivi des bilans biologiques (surtout bilan hépatique et dosage de norclobazam et des anti-épileptiques)

Tolérance et efficacité chez les enfants

15 patients au total sur Marseille:

- 1 arrêt de traitement pour inefficacité
- 2 nouveaux patients + 1 début mai donc pas de données
- 3 efficacité sans effets indésirables graves (pour 1 baisse des doses d'anti-épileptiques)
- 2 efficacité mais bilan hépatique perturbé (4N) avec adaptation des doses de Dépakine® et un somnolence (attente des bilans pour adaptation)
- 4 sans efficacité mais encore en titration et pas d'effets secondaires
- 1 recrudescence des crises mais pas de données pour le CBD
- 1 pas de données

Tolérance et efficacité

16 enfants dans la région PACA et autres:

- 2 efficacité sans effets indésirables
- 1 traitement bien toléré, amélioration de l'interaction et de la marche mais pas de changement concernant la fréquence, la durée et l'intensité des crises
- 13 pas de données

3 adultes :

- Pas de données sur l'efficacité mais posologie moins haute (max 10mg/kg/j)

Conclusion

- « Cannabis thérapeutique » pour traiter des épilepsies pharmaco résistantes avec une efficacité dans les essais
 - beaucoup d'attente de la part des parents
- Difficulté pour les autorités de santé à définir le cadre du CBD par rapport à la législation des stupéfiants
- Utilité dans la schizophrénie: des essais sont en cours mais pas en France

Merci pour votre attention