



HAL
open science

Stratégie d'enregistrement international et d'accès au marché en France d'un anticorps monoclonal anti-intégrine alpha 4 beta 7 dans la maladie de Crohn

Lise Massieye

► **To cite this version:**

Lise Massieye. Stratégie d'enregistrement international et d'accès au marché en France d'un anticorps monoclonal anti-intégrine alpha 4 beta 7 dans la maladie de Crohn. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01064787

HAL Id: dumas-01064787

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01064787>

Submitted on 21 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2014

N°

STRATÉGIE D'ENREGISTREMENT INTERNATIONAL ET D'ACCÈS AU MARCHÉ
EN FRANCE D'UN ANTICORPS MONOCLONAL ANTI INTEGRINE $\alpha 4\beta 7$ DANS LA
MALADIE DE CROHN

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

LISE MASSIEYE

Née le 1^{er} mai 1990 à Echirolles

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le 10 septembre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Mr le Professeur Denis WOUESSIDJEWE

Membres du jury :

Mme le Professeur Michèle GERMAN, Directrice de thèse

Mme le Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE

**La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
----------------	--------	--

CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES (n=2)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT Elise		Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER Isabelle		Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE Marie		Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)

PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE Cécile	Chimie (D.P.M)	

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoît	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I./MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)

CHANOINE	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
GARNAUD	Cécile	Parasitologie-Mycologie

VAN NOLLEN

Laetitia

Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)

MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)

BERNARD

Delphine

période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014

GAUTIER

Elodie

période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

ATER (n= 3)

BRAULT Julie	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	ATER	Physiologie-Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

BEL	Coraline	(01-10-2012 au 30-09-2014)	
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2014) (TIMC-IMAG-THEREX)	Laboratoire
BOSSON	Anthony	(01-10-2013 au 30-09-2015) GIN	Laboratoire
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014) HP2 (JR)	Laboratoire
CHRISTEN	Aude	(01-10-2013 au 30-09-2015)	DCM
CRESPO	Xenia	(01-10-2013 au 30-09-2015)	LBGE
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2014) Pharmacochimie (DPM)	
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013) (TIMC-IMAG)	Laboratoire
MELAINE	Feriel	(01-11-2011 au 31/10.2014) HP2(JR)	Laboratoire
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2014) HP2 (JR)	Laboratoire
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2013) HP2(JR)	Laboratoire
OUIDIR	Marion	(01-10-2011 au 30-09-2014)	
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014) HP2 (JR)	Laboratoire

Professeur Invité

NURISSO

Alessandra

(01/11/13 au 31/12/2013))

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

A Mme le Professeur Michèle German pour sa grande disponibilité, ses précieux conseils lors de la réalisation de cette thèse ainsi que pour son implication dans mon parcours universitaire et professionnel, et particulièrement lors du Master 2 Développement et Enregistrement International des Médicaments.

A Mr le Professeur Denis Wouessidjewe pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse, ainsi que pour les enseignements dispensés tout au long de ces six années de pharmacie, et plus particulièrement pour avoir encadré la cinquième année de pharmacie section industrie .

A Mme le Docteur Martine Deletraz-Delporte pour avoir très gentiment accepté de faire partie du jury de cette thèse, mais également un grand merci pour tous vos enseignements qui m'ont donné le goût pour la réglementation pharmaceutique.

Evidemment, à mon joyeux binôme de thèse Alice Morel pour avoir rendu ce travail possible.

A mes parents, à Adrien et Fanny pour leurs encouragements et leur soutien permanent tout au long de mes études.

A mes amis de longue date, à ceux rencontrés lors de ces six années d'études de pharmacie, et lors du Deillme, merci !

Table des matières

Remerciements	2
Liste des figures.....	13
Liste des tableaux.....	14
Liste des abréviations.....	15
Introduction.....	19
1. Développement d'un anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ dans la maladie de Crohn.....	21
1.1 Rappels de physiopathologie de la maladie de Crohn	21
1.2 Epidémiologie de la maladie de Crohn.....	21
1.2.1 Données épidémiologiques générales de la maladie de Crohn	22
1.2.2 Le gradient Nord-Sud.....	22
1.2.3 La maladie de Crohn dans la population pédiatrique	23
1.3 Intérêt du développement d'une nouvelle molécule dans la maladie de Crohn.....	23
1.4 Anticorps anti intégrine $\alpha 4\beta 7$	24
2 Enregistrement international d'un anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ dans la maladie de Crohn	27
2.1 Spécificités réglementaires pour l'enregistrement international d'un anticorps monoclonal ...	27
2.1.1 Règles de construction des dénominations communes internationales des anticorps monoclonaux.....	27
2.1.2 Le dossier d'enregistrement : le Common Technical Document	29
2.2 Stratégie d'enregistrement d'un l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$	38
2.2.1 Le dépôt du brevet et de la marque.....	39
2.2.2 Les facteurs influençant la stratégie d'enregistrement d'un anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$	42
2.2.3 La stratégie d'enregistrement proposée pour l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$	47
2.2.4 Les Perspectives	74
3 Evaluations économiques.....	79
3.1 Introduction.....	79
3.2 Etudes du coût de la maladie	79
3.2.1 Introduction.....	79
3.2.2 Les caractéristiques des études du coût de la maladie	81
3.2.3 Les coûts directs médicaux.....	84
3.2.4 Les coûts directs non médicaux	90
3.2.5 Les coûts indirects	90

3.2.6 Coûts non financiers intangibles	92
3.3 Etudes pharmaco-économiques.....	94
3.3.1 Introduction.....	94
3.3.2 Typologie des études pharmaco-économiques	94
3.3.3 Réalisation d'une étude coût-utilité.....	96
4. L'accès au marché en France : demande de prix et de remboursement	105
4.1 Introduction.....	105
4.2 Détermination du Service Médical Rendu de l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$	109
4.3 Détermination de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).....	110
4.4 Les études post-inscription	113
4.5 Avis d'efficience.....	115
4.6 Inscription sur les listes et taux de remboursement.....	118
4.7 Fixation du prix.....	119
4.8 Publication au Journal Officiel.....	120
Conclusion	121
Bibliographie.....	123

Liste des figures

Figure 1: Diapédèse des leucocytes	25
Figure 2: Les modules du CTD	29
Figure 3: Cycle de vie du médicament et stratégie d'enregistrement.....	38
Figure 4: Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2013	45
Figure 5 : Les différentes étapes de la procédure d'enregistrement centralisée.....	51
Figure 6: processus de revue par la FDA.....	59
Figure 7: Processus d'évaluation des médicaments biologique au Canada	61
Figure 8: Processus d'évaluation d'un médicament en Australie	65
Figure 9: Processus d'enregistrement d'un médicament au Japon.....	70
Figure 10: Répartition en € des coûts directs et indirects par patient atteint de la MC pendant les 24 mois de la durée d'analyse d'une étude réalisée en Italie entre 2006 et 2010	85
Figure 11 : Répartition détaillée en % des coûts totaux par patient sur les 24 mois de la durée de l'étude réalisée en Italie entre 2006 et 2010	86
Figure 12: Répartition des coûts directs médicaux de la maladie de Crohn aux Etats-Unis ...	87
Figure 13: Différence des coûts directs médicaux totaux de la MC selon l'âge aux Etats-Unis	87
Figure 14: Processus général d'accès au remboursement en France.....	106
Figure 15: Détermination des SMR et ASMR	113
Figure 16: Processus d'évaluation de l'efficacité d'un médicament par la CEESP	116

Liste des tableaux

Tableau 1: Les différentes racines A pour la construction de la DCI	27
Tableau 2: Les différentes racines B pour la construction de la DCI	28
Tableau 3: Les zones de stabilité	44
Tableau 4 : Croissance moyenne des pays émergents et matures entre 2010 et 2015 (41) ..	46
Tableau 5: Les différents types de coûts d'une maladie.....	81
Tableau 6: Caractéristiques de l'étude coût de la MC réalisée entre 2006 et 2010 en Italie ..	82
Tableau 7: Caractéristiques de l'étude coût de la MC réalisée en 2003-2004 aux Etats-Unis	83
Tableau 8: Comparaison des coûts directs médicaux de la MC par an et par patient	89
Tableau 9: Les différents types d'études pharmaco-économiques pour comparer deux stratégies thérapeutiques médicamenteuses	95
Tableau 10: Caractéristiques des traitements comparés lors de l'évaluation économique de l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$	97
Tableau 11: Méthode de l'étude coût-utilité de l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$	98
Tableau 12: Les effets indésirables fréquents et très fréquents des traitements par Remicade [®] et par anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab)	101

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANC : Autorité Nationale Compétente

ANZTPA : Australia New Zealand Therapeutic Products Agency

ASMF : Active Substance Master File

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BGTD : Biologic and Genetic Therapy Directorate

BLA : Biologic License Application

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

BRIC : Brésil Russie Inde Chine

CBER: Center for Biologics Evaluation and Research

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CDAI: Crohn Disease Activity Index

CDER: Center for Drugs Evaluation and Research

CEESP: Commission d'Évaluation et de Santé Publique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

CPP : Certificat de Produit Pharmaceutique

CRP: C-Reactive Protein

CT : Clinical Trial

CTD : Common Technical Document

CTFG : Clinical Trials Facilitation Group

DALY : Disability Adjusted Life Years

DCI: Dénomination Commune Internationale

DGS: Direction Générale de la Santé

DSUR : Development Safety Update Report

ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

GALT : Gut-associated Lymphoid Tissue

GMP : BPF

HAS: Haute Autorité de Santé

HBI : Indice d'Harvey-Bradshaw

IBDQ :Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

ICER : Incremental Cost-Effectiveness Ratio

ICH : International Conference on Harmonization

IgA : Immunoglobuline A

IgG : Immunoglobuline G

LEEM : les Entreprises du Médicament

LEMP : Leucoencéphalopathie multifocale progressive

LT: Lymphocytes T

MABEL : Minimally Anticipated Biological Effect Level

MAdCAM-1 : Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

NDA : New Drug Application

NDS :New Drug Submission

NME : New Molecular Entity

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

NRG : Name Review Group

OMPI : Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBAC : Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PBS : Pharmaceutical Benefit Schedule

PCT : Patent Cooperation Treaty

PD : Pharmacodynamie

PEC : Prise en charge

PK : Pharmacocinétique

PGR : Plan de Gestion de Risques

PIP : Plan d'investigation Pédiatrique

PMDA : Pharmaceutical and Medical Device Agency

PML : Progressive Multifocale Leukoencephalopathy

PMPRB : Patented Medicine Price Review Board

PNN: Polynucléaires Neutrophiles

PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

QALY: Quality Adjusted Life Year

RCH : Rectocolite Hémorragique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SC : Sous-Cutanée

SMR : Service Médical Rendu

TGA: Therapeutic Good Administration.

UNCAM: Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1

VHP: Voluntary Harmonisation Procedure

VLV: Valued Life Year

Introduction

Les anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ sont actuellement considérés comme un traitement d'avenir dans l'indication de la maladie de Crohn pour les patients intolérants ou ne répondant pas aux traitements conventionnels y compris aux anticorps anti-TNF α . Le vedolizumab, un anticorps humanisé anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ développé par le laboratoire Takeda, a été autorisé dans l'indication de la maladie de Crohn par les autorités de santé américaines et européennes. Cependant les caractéristiques de cet anticorps peuvent justifier le développement d'un anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ concurrent, l'AMG181/MEDI7123, par le laboratoire Amgen.

Dans cette thèse nous proposerons une stratégie personnelle d'enregistrement global sans lien avec les laboratoires développant actuellement l'anticorps AMG 181/MEDI7123.

L'enregistrement d'un médicament issu d'un procédé biotechnologique nécessite de respecter un certain nombre d'exigences réglementaires, notamment lors de la rédaction des différents modules du Common Technical Document. Ces caractéristiques qui seront détaillées par la suite, permettront au laboratoire exploitant de soumettre un dossier d'enregistrement de qualité auprès des autorités de santé des pays dans lesquels l'enregistrement est souhaité.

La stratégie d'enregistrement est établie très en amont du développement de l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$. Elle prend en compte de nombreux paramètres : les données épidémiologiques de la maladie de Crohn, le marché pharmaceutique au sein du pays ainsi que le contexte géopolitique. Ainsi seront définis les pays dans lesquels les enregistrements seront effectués selon une chronologie en vagues successives.

Suite à son enregistrement, l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ devra faire l'objet d'une évaluation médico-économique afin de pouvoir accéder au marché français. Lors de l'évaluation médico-économique, des niveaux de service médical rendu et d'amélioration de service médical rendu seront déterminés en fonction notamment des études pharmaco-économiques et des résultats des études cliniques réalisées par le laboratoire. En France, une demande de prix ainsi que de remboursement sera effectuée auprès des instances concernées.

L'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ pourra alors être commercialisé et dispensé aux patients répondant à l'indication du médicament. Ces indications pourront être par la suite étendues à d'autres pathologies ainsi qu'à la population pédiatrique.

1. Développement d'un anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ dans la maladie de Crohn

Dans cette thèse, nous développerons la stratégie d'enregistrement et les particularités de développement d'un anticorps monoclonal qui sera indiqué dans la maladie de Crohn.

1.1 Rappels de physiopathologie de la maladie de Crohn (1)

La maladie de Crohn fait partie d'un ensemble de pathologie appelé « maladies inflammatoires chroniques de l'intestin » (MICI). Parmi les maladies concernées deux formes principales se distinguent : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Au cours de cette thèse, nous nous focaliserons sur la maladie de Crohn uniquement.

La MC est une maladie inflammatoire de l'intestin qui peut atteindre n'importe quelle partie du tube digestif, de la cavité buccale jusqu'à l'anus. L'inflammation chronique de la paroi intestinale conduit à la perte de fonction physiologique de l'intestin. Cette maladie gastro-intestinale se caractérise par des épisodes aigus de diarrhées et de douleurs abdominales.

C'est une maladie chronique qui comporte des phases d'activité d'intensité variable alternant avec des phases de rémission.

Deux entités peuvent être distinguées dans la MC : la forme iléale (ou iléocœcale) et la forme colique pure. L'atteinte iléale est la plus fréquente et est retrouvée chez deux tiers des patients. C'est la forme présentant le plus de complications (sténose, fistules, abcès).

La MC implique une susceptibilité génétique, une flore intestinale perturbée, un dysfonctionnement immunitaire et une composante environnementale (2, 3).

1.2 Epidémiologie de la maladie de Crohn

En 1932, le Dr Burrill Crohn, gastro-entérologue américain, identifiait la MC comme une entité pathologique distincte (4). Depuis, les données épidémiologiques de la MC sont en constante évolution et se sont profondément modifiées ces dernières décennies.

1.2.1 Données épidémiologiques générales de la maladie de Crohn

Le pic d'âge du début de la MC se situe entre 20 et 25 ans. Cependant la maladie peut se manifester à n'importe quel âge de la vie, de l'enfance jusqu'à plus de 70 ans (5).

L'étiologie précise de la MC n'est pas encore totalement élucidée, cependant il a été établi que la maladie est liée au mode de vie des pays industrialisés notamment l'alimentation (6).

Actuellement, au sein de la Communauté Européenne, on estime qu'un million de patients seraient atteints par la MC. L'incidence est estimée jusqu'à 50 800 nouveaux cas de MC par an (7).

En Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada), près de 700 000 personnes sont atteintes de MC. Chaque année 44 000 nouveaux cas de MC y sont diagnostiqués (8, 9).

Les études épidémiologiques réalisées en Asie témoignent de l'émergence de la MC, cependant les taux d'incidence restent relativement bas à l'heure actuelle, par rapport aux pays d'Europe et d'Amérique du Nord (10). En 2006, en Chine l'incidence était estimée à 1 nouveau cas pour 10^5 habitants tandis qu'en 2008 l'incidence aux Etats Unis était estimée à plus de 5 cas pour 10^5 habitants (11,12).

En Amérique Latine, la MC est encore peu fréquente mais son émergence paraît plus rapide que dans les pays d'Asie, en 2005 au Brésil, l'incidence a été estimée à 3,5 nouveaux cas pour 10^5 habitants (13).

Il n'existe pas de données pertinentes relatives au continent Africain compte tenu de l'importance des maladies infectieuses intestinales y sévissant et des insuffisances du système de soins.

1.2.2 Le gradient Nord-Sud

La MC se manifeste principalement dans les pays industrialisés, particulièrement en Amérique du Nord et en Europe. Elle est peu fréquente dans les pays émergents et en développement, mais la maladie se développe au sein de ces pays au fur et à mesure de leur industrialisation (10).

La MC est répartie selon un gradient Nord-Sud au niveau mondial. De plus ce gradient s'inscrit également dans un contexte plus local. Au sein même d'un pays, le gradient Nord-Sud est présent. La MC est plus fréquente dans les provinces les plus au Nord (14).

1.2.3 La maladie de Crohn dans la population pédiatrique

La MC survient également chez les enfants et chez les adolescents. On estime que chez 20 à 30 % des patients atteints d'une maladie inflammatoire intestinale, le diagnostic est posé avant l'âge de 20 ans, et que le pic d'incidence de la MC se situe vers l'âge de 20 ans. Aux Etats-Unis par exemple, l'incidence pédiatrique de la MC aux Etats-Unis a été estimée entre 2000 et 2002 à $4,56 / 10^5$. Dans le nord du Canada l'incidence au sein de la population pédiatrique peut atteindre 13 nouveaux cas par an pour 10^5 enfants. (15, 16,17).

1.3 Intérêt du développement d'une nouvelle molécule dans la maladie de Crohn

De nombreux traitements sont actuellement indiqués dans la MC tels que les dérivés aminosalicylés, les corticoïdes d'action locale ou systémique, les immunosuppresseurs ou encore les anticorps anti-TNF α . Toutefois ces traitements ont de nombreuses limites notamment des effets indésirables importants et le développement d'une résistance au traitement par une proportion significative de patients.

Environ 30 à 40 % des patients atteints de MC sont corticorésistants et 80 à 95 % des patients sont non-répondeurs au traitement par anticorps anti-TNF α ou ont perdu le bénéfice du traitement en moins d'un an (18,19).

Une proportion non négligeable de patients se retrouve donc en échec thérapeutique après épuisement successif de toutes les lignes de traitement (20).

Développer un médicament qui pourrait être utilisé chez les patients en situation d'impasse thérapeutique est donc un réel besoin.

Plusieurs molécules chimiques et biologiques sont développées par différents laboratoires pharmaceutiques. Nous avons choisi de nous focaliser dans cette thèse sur les anticorps

anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ car ce mécanisme d'action nous semble innovant et très spécifique du tissu intestinal.

1.4 Anticorps anti intégrine $\alpha 4\beta 7$

Deux laboratoires développent des anticorps spécifiques de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, le laboratoire Takeda avec le vedolizumab qui est un anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ humanisé et le laboratoire Amgen avec l'AMG 181, anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ humain (21,22)

L'Entyvio® (vedolizumab) a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 20 mai 2014 par la Food and Drug Administration (FDA) et le 22 mai 2014 par l'EMA (23). Il n'est toutefois pas encore commercialisé ni aux Etats-Unis, ni en Europe.

Mécanisme d'action des anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$

Les anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ actuellement développés sont des immunoglobulines de type IgG 1 et sont soit humanisés (vedolizumab) soit entièrement humains (AMG 181). Ils ciblent de façon spécifique l'intégrine homodimère $\alpha 4\beta 7$ ce qui inhibe l'interaction avec la molécule d'adhérence MAdCAM-1. Ce mécanisme permet de perturber les mécanismes de recrutement et d'adhérence des lymphocytes dans le tissu intestinal enflammé. Ceci entraîne une réduction du niveau d'inflammation et prévient la récurrence du phénomène inflammatoire (24). Le mécanisme d'adhérence et de recrutement est illustré dans la figure 1.

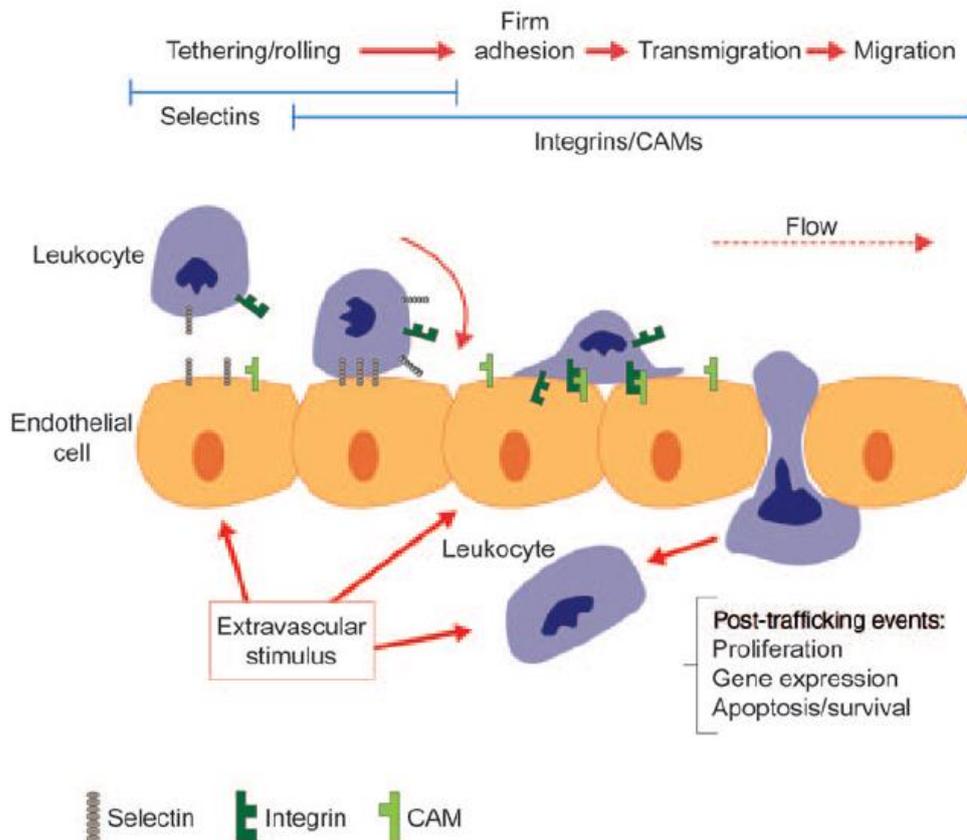


Figure 1: Diapédèse des leucocytes (24)

La sous-unité $\alpha 4$ est retrouvée au niveau des tissus cérébraux et intestinaux, les sous-unités $\alpha 4\beta 1$ s'expriment au niveau des tissus conjonctifs, et enfin les sous-unités $\alpha 4\beta 7$ sont spécifiques des tissus gastro-intestinaux. Tous les autres tissus, comme le tissu cardiaque ou cérébral, n'expriment pas les intégrines $\alpha 4\beta 7$. L'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ ne peut donc pas se fixer sur ces tissus (25).

Une haute spécificité pour le tissu intestinal permet de limiter les effets secondaires consécutifs à la prise du médicament.

Cibler les intégrines $\alpha 4\beta 7$ nous semble donc être un mécanisme d'action innovant, qui pourrait permettre la diminution de l'inflammation chez des patients qui sont devenus résistants aux médicaments utilisés en pratique courante. La haute spécificité de ces anticorps pour le tissu intestinal laisse présager un rapport bénéfice/risque favorable.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous positionnerons comme un laboratoire français d'envergure internationale qui souhaite développer et enregistrer un anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ dans l'indication de la MC.

Le laboratoire devra mettre en place une stratégie pour se différencier son produit du produit concurrent, le vedolizumab qui arrivera avant sur le marché. Il sera important d'insister sur le caractère humain de l'anticorps qui permettra une auto-injection en sous-cutanée par le patient.

2 Enregistrement international d'un anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha4\beta7$ dans la maladie de Crohn

2.1 Spécificités réglementaires pour l'enregistrement international d'un anticorps monoclonal

2.1.1 Règles de construction des dénominations communes internationales des anticorps monoclonaux.

Les dénominations communes internationales (DCI) des anticorps monoclonaux répondent aux lignes directrices émises par l'Organisation Mondiale de la Santé (26).

Les règles de construction des DCI pour les anticorps monoclonaux sont les suivantes : préfixe – Racine A – Racine B – Suffixe.

-le *préfixe* : le choix est laissé libre au laboratoire mais doit toutefois contribuer à l'obtention d'un nom distinct et euphonique.

-*racine A* : elle indique la nature de la cible (tableau 1)

Tableau 1: Les différentes racines A pour la construction de la DCI (26)

Racine A	Nature de la cible
- <i>b(a)</i>	Bactérienne
- <i>c(i)</i> -	Cardiovasculaire
- <i>f(u)</i> -	Fongique
- <i>k(i)</i> -	Interleukine
- <i>l(i)</i> -	Immunomodulatrice
- <i>n(e)</i> - (<i>under discussion</i>)	Nerveuse
- <i>s(o)</i> -	Tissu osseux
- <i>tox(a)</i>	Toxine
<i>t(u)</i>	Tumeur
- <i>v(i)</i> -	Virale

Les anticorps monoclonaux anti-intégrine $\alpha4\beta7$, ayant des propriétés immunomodulatrices, auront donc comme racine A. : li

-*racine B* : elle indique l'espèce animale dont est issue la lignée cellulaire de l'anticorps (tableau 2)

Tableau 2: Les différentes racines B pour la construction de la DCI (26)

a	rat
axo	<i>rat/souris (les deux)</i>
e	<i>hamster</i>
l	<i>primate</i>
O	<i>Souris</i>
U	<i>Humain</i>
Xi	<i>Chimérique</i>
-xizu- (sous réserve de discussion)	<i>Chimérique/humanisé (les deux)</i>
zu	<i>Humanisé</i>

-*suffixe* : le groupe « mab » est imposé pour les anticorps monoclonaux (« monoclonal antibody »)

2.1.2 Le dossier d'enregistrement : le Common Technical Document

Le Common Technical Document (CTD) rassemble toutes les données de qualité, de sécurité et d'efficacité d'un médicament en vue de son enregistrement (27).

Le CTD est organisé en 5 modules (figure 2). Le module 1 est spécifique de chaque pays et fournit des informations administratives locales. Les modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à tous les pays. Le format CTD est obligatoire depuis juillet 2003 pour toutes les nouvelles soumissions au sein de l'Union Européenne et au Japon. Ce format est recommandé pour les soumissions auprès de la FDA.

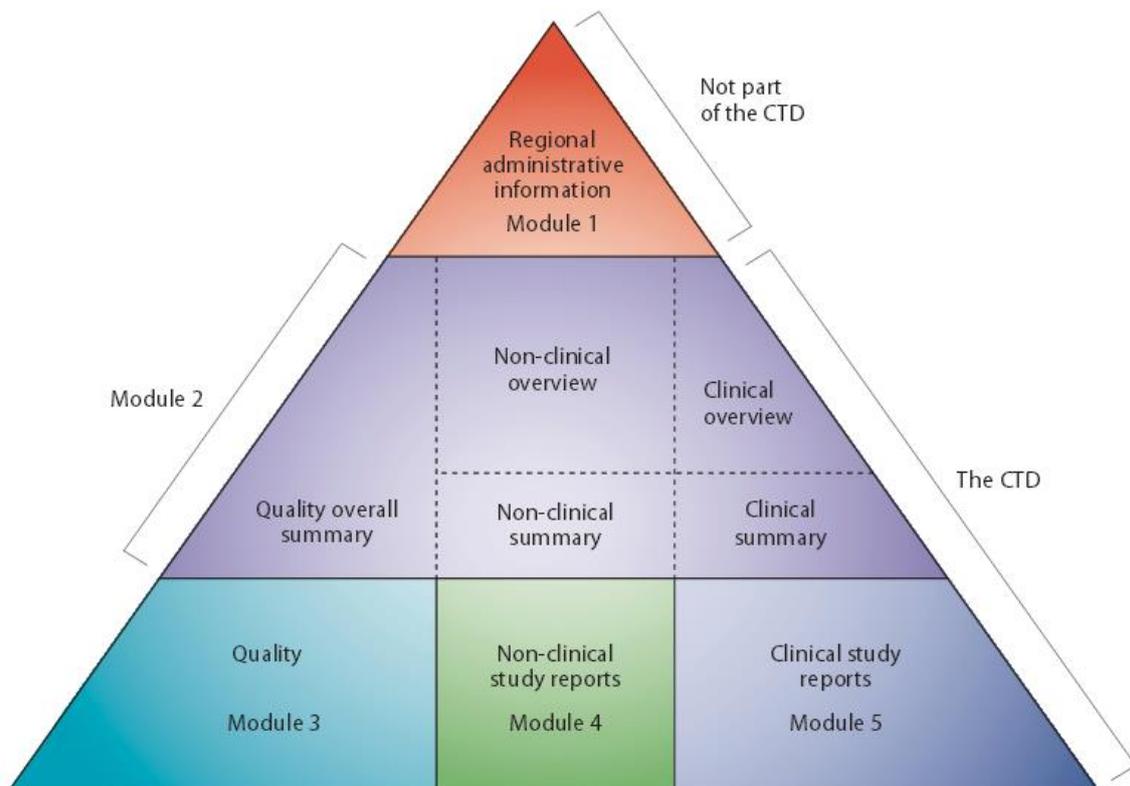


Figure 2: Les différents modules du Common Technical Document (27)

Le module 1 correspond aux informations régionales administratives propres à chaque pays. Le module 2 contient l'aperçu général et le résumé des données non-cliniques, cliniques et de qualité. Le module 3 renferme les données de qualité de la substance active et du produit fini. Le module 4 regroupe toutes les données et les études non cliniques réalisées. Le module 5, enfin regroupe les données cliniques.

Le format CTD est utilisé pour les soumissions des substances chimiques mais également pour les molécules issues des biotechnologies. Cependant certaines particularités existent au sein des modules 3, 4 et 5 du CTD d'un médicament issu des biotechnologies

Depuis juin 2003, les laboratoires pharmaceutiques ont la possibilité de soumettre en parallèle du CTD au format un papier, un eCTD, version électronique du CTD. Cependant lors d'une soumission via procédure centralisée, procédure obligatoire pour tous les produits issus des biotechnologies, l'EMA n'accepte actuellement que les versions eCTD depuis 2010 (28). Depuis mars 2014, toutes les soumissions eCTD doivent être envoyées en utilisant un canal électronique spécifique, « eSubmission Gateway ».

2.1.2.1 Les particularités du module 3 pour les médicaments issus des biotechnologies

Le module 3 diffère sur de nombreux points entre une molécule chimique classique et une molécule issue des biotechnologies, principalement en raison procédé de fabrication et du processus de développement.

Les particularités pour la partie substance active et le produit fini vont être détaillées ci-après.

La structure de la substance active

La structure de la substance active est décrite dans la partie S.1.2, partie spécifique à la substance active.

Contrairement aux produits chimiques dont la formule et la structure sont formellement élucidées (formule structurelle, stéréochimie, poids moléculaire), la structure de la molécule biologique sera une structure prédite (structure des séquences d'acides aminés avec les sites de glycosylation, les oligosaccharides, les autres modifications post-traductionnelles). La masse relative de la molécule biologique est aussi indiquée dans cette section.

Les propriétés

Les propriétés physico-chimiques abordées sont celles qui induisent l'activité biologique de la molécule. Le mécanisme d'action de la molécule biologique peut être abordé ici.

La fabrication

La partie fabrication sera relative à la substance active mais également au produit fini.

Au sein des parties concernant la fabrication de la protéine d'intérêt et la transformation en produit finis seront abordés

- le processus de fabrication et les contrôles qualité au cours du processus ;
- le contrôle des matières premières,
- le développement du processus de fabrication.

La description du processus de fabrication

Le paradigme principal de la qualité d'un produit biologique est que le produit réalisé équivaut au processus de fabrication. Le produit dépend uniquement du processus de fabrication. En effet le moindre changement dans un processus biotechnologique entraîne une suite de changements qui peuvent avoir un impact sur l'activité biologique attendue. Il est nécessaire de reconsidérer en permanence les étapes du processus de fabrication en amont, appelées « upstream process » (ex: cultures cellulaires) et les étapes en aval appelées « downstream process » (ex: purification) lorsque cela s'avère nécessaire. Le moindre changement peut avoir un impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité (29).

Le processus en amont ou « upstream process »

La validation du processus en amont comprend notamment l'évaluation et la vérification des étapes de culture cellulaire, d'introduction de la matière première dans le processus, de fabrication jusqu'au recueil de la dernière lignée cellulaire. Le processus en amont doit être validé afin que ces étapes puissent fonctionner comme attendu.

Le processus en aval ou « downstream process »

Le processus en aval commence par la première étape après la récolte cellulaire finale et va jusqu'au produit protéique de la qualité souhaitée. Ceci peut inclure des étapes nécessaires à la rupture des cellules, la concentration des intermédiaires pharmaceutiques et l'élimination des impuretés, mais aussi le repliement des protéines ou des modifications

potentielles pour la protéine d'intérêt, ici l'anticorps monoclonal. Le plus souvent, diverses méthodes chromatographiques et de filtration sont appliquées. Dans certains cas, des mesures spécifiques visant à une modification de l'intermédiaire (par exemple, une conjugaison à d'autres protéines, des hydrates de carbone ou de produits chimiques, par exemple, la pégylation) sont prévues.

L'objectif général du « downstream process » est la purification du produit.

La capacité des procédures de purification, proposées à fournir le produit biologique souhaité et à éliminer les produits et les impuretés liés au procédé à des niveaux acceptables, doit être soigneusement évaluée en s'appuyant sur des paramètres et des indicateurs de performance. Il s'agit généralement de la mise en place de méthodes d'analyse adéquates.

Le contrôle des matières premières

Le contrôle des matières nécessaires à la fabrication de la molécule biologique est drastique. A côté du contrôle qualité des matières utilisées, des normes supplémentaires existent pour les matières destinées à la production biologique.

Les matières premières biologiques utilisées devront répondre aux normes de sécurité virale :

- CHMP/ICH295/95 Topic Q5A: Quality of biotechnological products: Viral safety evaluation of biotechnological products derived from cell lines of human or animal origins (30).
- EMEA/CHMP/BWP/398498/2005: Guideline on virus safety evaluation of investigational medicinal products (31).

La sécurité biologique doit être assurée afin de garantir la validation du procédé. Les exigences concernant la sécurité virale de l'anticorps monoclonal développé s'articulent selon trois contrôles complémentaires (32).

- 1) Le contrôle des matières premières et des adjuvants d'origine biologique, afin de s'assurer de leur qualité.

- 2) Le contrôle du procédé de fabrication afin de s'assurer de sa capacité à éliminer ou inactiver les virus. Le procédé de fabrication doit inclure dans la mesure du possible des étapes de traitement capables d'éliminer ou d'inactiver d'éventuels contaminants. Ceci doit faire l'objet d'études de validation virale. Une note explicative de l'EMA : « Note for guidance on virus validation studies : the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses » (CPMP/BWP/268/95) existe pour permettre aux industriels de mettre en place ces études de validation virale (33).

Les études de validation virale doivent être en mesure de fournir des preuves que le procédé de fabrication utilisé va effectivement inactiver ou éliminer les virus susceptibles de contaminer le matériel de départ ainsi que les virus qui pourraient contaminer le produit au cours du processus de fabrication. Le procédé utilisé doit également inactiver ou éliminer des virus inconnus ou nouveaux. Les méthodes d'inactivation virale comme la pasteurisation ou l'autoclavage peuvent être dénaturantes pour l'anticorps monoclonal et peuvent en modifier la structure. Aussi, les méthodes d'élimination virale, comme la nanofiltration, peuvent être préférées.

- 3) Enfin les contrôles virologiques en cours de production constituent la troisième clé de la sécurité virale.

Développement du processus de fabrication

Les changements de processus de fabrication sont fréquents dans le domaine des biotechnologies que ce soit au cours du développement ou après l'AMM. Les raisons des changements peuvent être multiples : l'amélioration du processus, le changement d'échelle, l'amélioration de la stabilité du produit, un transfert technologique lors des transferts de site notamment, le changement de lot de cellules utilisées comme bioréacteur...

Lorsque des changements du processus de fabrication de la substance active ou du produit fini sont opérés, certains principes de comparabilité doivent être respectés. Le fabricant doit évaluer les attributs de qualité pertinents du produit pour démontrer que les modifications apportées au processus de fabrication n'ont pas eu d'impact négatif sur la sécurité et

l'efficacité du médicament. Les attributs de qualité correspondent à une caractéristique choisie pour sa capacité à indiquer la qualité du produit. Les attributs de qualité définissent l'identité, la pureté, la stabilité et la sécurité du produit.

La démonstration de la comparabilité ne signifie pas nécessairement que les attributs de qualité avant et après le changement soient strictement identiques mais que leur similarité soit suffisante pour apporter la preuve d'aucune répercussion sur la sécurité et l'efficacité.

La comparabilité peut être établie par des tests analytiques, des essais biologiques et dans certains cas sur des données cliniques et précliniques.

Développement pharmaceutique

Le développement pharmaceutique est propre à la partie « produit fini » du module 3 du CTD.

Le développement pharmaceutique doit être réalisé conformément aux lignes directrices ICH Q7, Q8, Q9, Q10 et Q 11 et CPMP/BWP/328/99 sur le développement pharmaceutique des produits biologiques et biotechnologiques(34).

Afin de garantir le développement d'une formulation stable assurant l'intégrité biologique de l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ tout au long du procédé de production et durant la vie du médicament, plusieurs principes doivent être pris en compte :

- Les études de caractérisation de l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$,
- Les études d'interaction physico-chimiques, biologiques et immunologiques avec les excipients,
- Les études de compatibilités du produit avec les matériaux du conditionnement, le système d'administration, la voie d'administration,
- Les études de stabilité de l'anticorps monoclonal et du produit fini.

2.1.2.2 Les particularités du module 4 pour les médicaments issus des biotechnologies

L'immunogénicité

L'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ est une protéine donc il faut tenir compte de l'immunogénicité. L'administration de l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ peut entraîner une diminution ou une augmentation des fonctions immunitaires : c'est l'immunotoxicité.

L'immunogénicité peut affecter des paramètres physiologiques clés :

- la sécurité : risque de réactions anaphylactiques, d'hypersensibilité retardée
- le profil pharmacocinétique : la formation de complexes immuns peut accélérer la clairance de l'anticorps
- l'efficacité : l'apparition d'anticorps neutralisant les anti-anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ peut entraîner une diminution de l'efficacité de l'anticorps monoclonal.

L'immunogénicité est liée à différents paramètres :

- au produit en lui-même : la séquence de l'anticorps, les modifications post-traductionnelles, les impuretés, la formulation et les dispositifs médicaux associés. Le vedolizumab, anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ est un anticorps humanisé, l'AMG 181 actuellement en développement est un anticorps humain anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$. L'immunogénicité est plus réduite avec un anticorps totalement humain.
- au schéma d'administration : la voie d'administration, la fréquence d'administration, la dose, la concentration et enfin la durée totale du traitement. Le vedolizumab, anticorps qui a été développé par le laboratoire Takeda, est administré par voie intraveineuse, cette voie d'administration est plus immunogène que la voie sous-cutanée, qui a été préférée par le laboratoire Amgen pour le développement en cours de l'AMG 181.

Les études d'immunogénicité sont aussi retrouvées dans le module 5 du CTD en raison de leur pratique lors des études cliniques. En effet le caractère prédictif de l'immunogénicité chez les animaux est limitée (35).

Les études de carcinogénicité

D'après la ligne directrice ICH S6 (R1) la nécessité de réaliser des études de cancérogénèse pour un anticorps monoclonal doit être établie en fonction de la durée du traitement, de la population ciblée et du mécanisme d'action de la molécule (36).

Les anticorps monoclonaux anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ sont destinés à une administration à long terme chez l'homme compte tenu du caractère chronique de la MC.

Cependant au vu des schémas d'administration proposés pour ces anticorps, l'exposition ne peut pas être considérée comme chronique.

Les études de génotoxicité

Les études de génotoxicité telles qu'elles sont demandées pour des molécules chimiques ne sont pas applicables aux produits issus des biotechnologies (36).

2.1.2.3 Les particularités du module 5 pour les médicaments issus des biotechnologies

Le développement clinique étant plus spécifique de la MC que de la technologie de production de l'anticorps, il n'existe pas de spécificités propres quant au protocole des études cliniques. Il faudra fournir la justification de la dose et du choix du traitement comparateur. Le règlement pédiatrique s'applique également aux produits biologiques, donc également dans le cas présent des anticorps monoclonaux anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$. De plus les données épidémiologiques témoignent de l'existence de la MC au sein de la population pédiatrique (15, 16,17).

Cependant quelques spécificités existent.

A la suite de l'étude TeGenero TGN 1412 sur le super-agoniste CD28, l'approche consistant à déterminer la « Minimally Anticipated Biological Effect Level » (MABEL) a été mise en place par la ligne directrice de l'EMA SWP/28367/07,2008 (37). La MABEL permet d'anticiper la concentration minimale dans le sang capable de déclencher une réponse biologique, qui n'est pas forcément la réponse attendue, pharmacodynamique ou toxique. La MABEL est obtenue chez l'animal ou lors d'études *ex vivo*. La dose initiale utilisée chez l'homme sera dix fois inférieure à la dose déterminée comme étant la dose MABEL.

Les études cliniques relatives à l'immunogénicité sont également une particularité de la partie clinique d'une molécule biologique. L'immunogénicité doit être évaluée dès le début de la phase 1 chez les volontaires sains.

La prise en charge de l'immunogénicité devra également être discutée dans les mesures du plan de gestion de risque.

2.2 Stratégie d'enregistrement d'un anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$

Nous proposons ici une stratégie d'enregistrement, sans aucun lien avec les laboratoires développant ces anticorps dans la MC.

Nous nous positionnerons en tant que laboratoire français d'envergure internationale.

L'anticorps développé sera proposé dans l'indication suivante : « réduction des signes et des symptômes, induction et maintien de la réponse clinique chez des patients adultes avec une maladie de Crohn active modérée à sévère et qui ont une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à l'une des thérapies conventionnelles ou à un inhibiteur du TNF α ».

La stratégie d'enregistrement sera pensée très en amont du développement du médicament afin de prendre en compte toutes les exigences et spécificités réglementaires des pays dans lesquels nous déciderons d'enregistrer le médicament (figure 3).

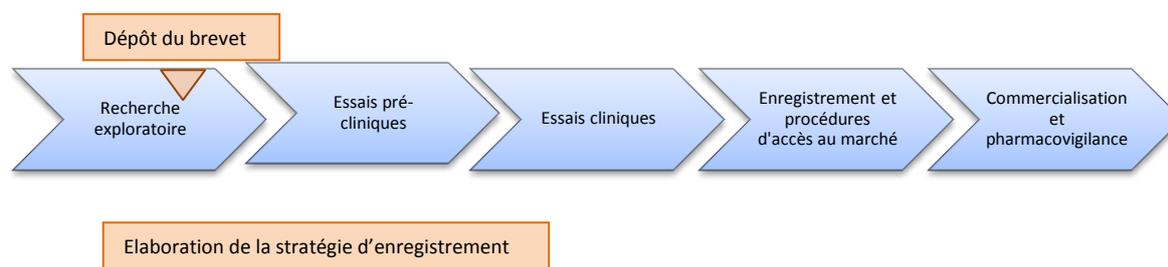


Figure 3: Cycle de vie du médicament et stratégie d'enregistrement

Pour la plupart des pays, il est requis d'inclure un échantillon représentatif de la population locale dans les études cliniques en vue d'obtenir une AMM. La stratégie d'enregistrement devra donc être pensée avant la mise en place des études cliniques. Pour enregistrer un médicament en Amérique latine, et en particulier au Mexique, il est impératif d'inclure des patients latinos dans les programmes des études de phase III.

De plus il est important de pouvoir établir un contact précoce avec les autorités compétentes des pays dans lequel l'enregistrement est souhaité afin d'éveiller leur intérêt pour le produit et d'éliminer tout obstacle potentiel à la mise sur le marché.

2.2.1 Le dépôt du brevet et de la marque

2.2.1.1 Dépôt du brevet

Dès les étapes de recherche exploratoire, le laboratoire de déposer un brevet pour protéger l'innovation que représente notre anticorps monoclonal.

Le brevet déposé pour l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ confère à au laboratoire l'exclusivité de l'exploitation de l'anticorps et donc d'une façon indirecte un retour sur investissement car aucun laboratoire ne pourra mettre sur le marché un anticorps similaire pendant la durée de protection qui est de 20 ans.

Dans l'objectif d'enregistrement international du médicament, un dépôt de brevet est effectué selon le PCT (Traité de Coopération en matière de brevets) ce qui permet d'obtenir une protection de notre invention dans un grand nombre de pays (38).

En effet il est souhaitable de protéger l'invention dans les pays de l'Union Européenne, aux Etats-Unis, au Canada, au Japon, en Suisse, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Ces pays sont tous contractants du PCT ce qui simplifie la procédure d'obtention du brevet.

Le PCT est un traité de l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) qui lie plus de 140 pays à la convention de Paris. Ce traité permet d'obtenir un brevet dans les 140 pays en faisant une demande internationale sans pour autant déposer un brevet dans tous les pays dans lesquels on souhaite protéger une invention. La délivrance des brevets reste toutefois sous le contrôle des offices des brevets nationaux ou régionaux.

Deux phases sont nécessaires à l'évaluation de la demande de brevet :

- Phase internationale : un office de brevets mondiaux chargé de cette recherche internationale recensera les publications à travers le monde entier susceptibles d'avoir un impact sur la brevetabilité de l'invention puis donne son avis sur la brevetabilité.

- Phase nationale : une fois la phase de recherche internationale effectuée, le brevet sera soumis aux offices nationaux des brevets des pays dans lesquels on souhaite protéger l'invention.

Les éléments, pour lesquels une demande de brevet pourrait être déposée, sont les suivants :

- séquences nucléotidiques codant pour les chaînes lourdes et légères de notre anticorps,
- processus de fabrication,
- souche et lignée de cellules productrices,
- vecteur,
- anticorps homologues produits pour les études précliniques,
- formulation

Les utilisations thérapeutiques envisagées seront précisées lors du dépôt.

L'anticorps doit obtenir une AMM avant d'être commercialisé, processus qui peut être long et qui diminue le nombre d'années de commercialisation sous protection par le brevet. Les autorités des pays de l'Union Européenne ont donc mis en place, pour compensation, un Certificat Complémentaire de Protection (CCP) qui prolonge de 5 ans au maximum la protection du médicament. La demande pour ce certificat sera faite dans les 6 mois suivant l'obtention de l'AMM. La protection conférée par le CCP n'est toutefois pas équivalente à celle du brevet : elle protège le médicament uniquement dans les indications autorisées par l'AMM.

Le respect de la propriété industrielle et l'existence d'une protection par un brevet sont des facteurs qui influencent la stratégie de mise sur le marché. La Chine et l'Inde, malgré le marché potentiel important, ne seront pas inclus dans la stratégie d'enregistrement du médicament à haute valeur ajoutée car ces pays ne respectent pas la propriété industrielle.

2.2.1.2 Dépôt de la marque

La marque est définie par le code de la propriété intellectuelle comme un « signe susceptible de représentation graphique servant à distinguer les produits ou services d'une personne physique ou morale ».

Comme pour le brevet, le nom de marque souhaité pour la spécialité sera déposé auprès de l'OMPI selon le système de Madrid pour obtenir un nom de marque international. Ce système permettra d'obtenir la protection de la marque dans tous les états souhaités sous réserve qu'ils appartiennent à l'Union de Madrid (39).

Si le laboratoire décide d'avoir un nom de marque communautaire, le nom de marque sera déposé auprès de l'Office des Marques Communautaires. Le rôle de ces organismes est de vérifier la disponibilité du nom par rapport aux antériorités.

Pour un enregistrement en Europe, la proposition de marque sera soumise à l'EMA et étudiée par le comité dédié à l'examen des noms de marque, le Name Review Group (NRG).

Ce groupe composé de représentants de tous les états membres, de l'EMA et de la Commission Européenne, fera un examen d'ordre réglementaire et évaluera si le nom proposé pourrait avoir un impact sur la santé publique en entraînant une confusion sur la composition ou l'utilisation du produit ou avec un autre produit déjà sur le marché.

La demande pour valider le nom de marque choisi sera envoyée environ 6 mois avant la date planifiée de la soumission du CTD et l'avis sera donné lors de la réunion du CHMP. Toutefois les objections étant fréquentes, il est important d'éviter de faire figurer le nom du médicament dans le dossier mais d'utiliser plutôt sa DCI pour le désigner afin d'éviter de devoir faire d'importantes corrections avant la soumission du dossier à l'EMA.

2.2.2 Les facteurs influençant la stratégie d'enregistrement d'un anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$

L'élaboration d'une stratégie d'enregistrement en amont du développement de l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ permettra de cibler les pays dans lesquels la population ciblée par le médicament en développement est importante et le besoin réel ; ainsi que les pays pour lesquels le retour sur investissement à court et à moyen terme sera suffisant pour rester compétitif jusqu'à l'arrivée des biosimilaires.

De nombreux critères sont à prendre en compte pour définir la stratégie d'enregistrement globale la plus efficiente.

2.2.2.1 Epidémiologie

L'épidémiologie de la MC est le critère majeur à prendre en compte pour établir la stratégie d'enregistrement au niveau global.

La MC présente une prévalence avec un important gradient nord-sud et qui atteint en majorité les pays industrialisés (14).

L'anticorps sera donc enregistré sans aucun doute en priorité dans les pays industrialisés tels que les Etats-Unis, l'Europe occidentale mais aussi l'Australie et la Nouvelle-Zélande car ce sont des pays qui présentent une prévalence élevée de la maladie. La MC est encore peu fréquente dans les pays émergents et en développement, mais elle se développe au fur et à mesure de leur industrialisation. En Amérique Latine et en Asie, les taux de prévalence restent relativement faibles comparativement aux Etats-Unis ou aux pays d'Europe, mais les taux d'incidence augmentent de façon progressive depuis plusieurs années (10).

La population importante de ces zones géographiques et la prévalence croissante de la maladie en font des zones potentielles pour la mise sur le marché de notre anticorps monoclonal. Toutefois d'autres aspects tels que le respect de la propriété industrielle, le contexte géopolitique et économique devront être pris en compte pour déterminer si ces pays feront partie de la stratégie d'enregistrement.

2.2.2.2 Les spécificités réglementaires de chaque pays

Les procédures et les délais d'enregistrement sont propres à chaque pays. La parfaite maîtrise de la réglementation de chaque pays où le laboratoire souhaite enregistrer son médicament apparaît nécessaire afin de pouvoir remplir tous les prérequis et anticiper les différents délais.

Il faut connaître les spécificités du dossier exigé pour la demande de mise sur le marché pour chaque pays dans lequel le laboratoire souhaite enregistrer afin de savoir quelles modifications devront être apportées aux dossiers européen ou américain qui serviront de base pour l'enregistrement global. Si le format CTD est le format utilisé dans les pays industrialisés, de nombreux pays émergents utilisent leur propre format et exigent généralement des traductions dans la langue locale.

La notion d'AMM de référence est également prépondérante pour l'enregistrement de nombreux pays émergents ou même industrialisés. Elle implique que le produit ait déjà été commercialisé dans un pays dit « de référence » dont la définition varie en fonction des pays. L'agence nationale exigera alors du demandeur d'AMM qu'il lui fournisse soit un CPP (Certificat de Produit Pharmaceutique) encore appelé Certificat OMS, soit un CVL (Certificat de Libre Vente), moins complet et plus rapide à obtenir qu'un CPP, mais qui contient néanmoins le certificat BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication), l'autorisation d'ouverture du libérateur du lot et la copie de l'AMM.

Par exemple, pour le Brésil, un transfert des méthodes analytiques est nécessaire et doit être anticipé quelques mois avant la demande d'AMM, mais c'est aussi le seul pays d'Amérique Latine pour lequel un CPP (Certificat de Produit Pharmaceutique) n'est pas obligatoire. En conséquence, la demande d'AMM peut donc être faite en même temps qu'en Europe et qu'aux USA.

De nombreux pays émergents exigent que le titulaire de l'AMM soit présent sur leur sol, par mesure de protectionnisme. Il est donc nécessaire que le laboratoire ait une filiale implantée dans le pays ou négocie un contrat avec un sous-traitant local. L'implantation du laboratoire au niveau mondial a donc une forte influence sur sa stratégie d'enregistrement.

Les délais d'obtention de l'AMM seront évalués ainsi que les procédures de renouvellement et de variations car ils sont très variables d'un pays à l'autre. Il est établi par exemple que certaines modifications qui correspondraient à des variations de type II en Europe seront considérées comme une nouvelle soumission en République Dominicaine.

2.2.2.3 Zones de stabilité

Précocement au cours du développement de l'anticorps, il faudra tenir compte des différentes zones de stabilité décrites dans ICH Q1 F et des différentes zones climatiques définies par l'OMS (tableau 3) (40) :

Tableau 3: Les zones de stabilité (40)

Zone Climatique (OMS)	Définition	Conditions atmosphériques
Zone I	Climat tempéré	21°C et 45% d'humidité relative
Zone II	Climat subtropical et méditerranéen	25°C et 60% d'humidité relative
Zone III	Climat chaud et sec	30°C et 35% d'humidité relative
Zone IV	Climat chaud et humide	30°C et 70 % d'humidité relative

Selon les pays dans lequel l'enregistrement est envisagé, des études de stabilité appropriées seront requises en prenant en compte les différentes zones climatiques.

2.2.2.4 Le marché du médicament et son évolution

Il est important de connaître la part du marché pharmaceutique ainsi que son évolution (expansion ou régression) au sein de chaque pays et au niveau global. Un pays dont le marché pharmaceutique n'évolue pas ou est en régression sera moins attrayant pour le laboratoire car le retour sur investissement sera plus faible. Mais d'autres considérations sont bien sûr à prendre en compte. La Chine, l'Inde et la Russie devraient faire partie des marchés pharmaceutiques les plus importants d'ici quelques années mais ces pays

présentent certains manques comme le non-respect de la propriété industrielle pour l'Inde et la Chine ou un protectionnisme important pour la Russie.

D'après la figure 4, l'Amérique du Nord suivie de l'Europe représentent toujours les plus importants marchés pharmaceutiques mondiaux. Ce sont donc des zones qui sont très attractives pour l'industrie du médicament.

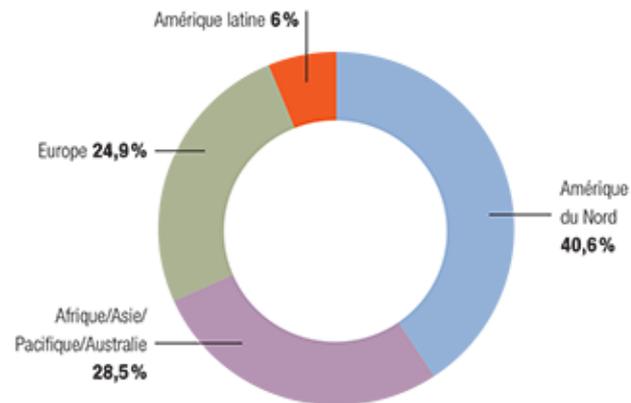


Figure 4: Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2013 (41)

Si l'on s'intéresse à la croissance des marchés, on constate que les pays émergents ont une croissance près de 10 fois supérieure à celle des marchés matures (tableau 4).

Les pays émergents représentent les puissances économiques de demain et contribuaient déjà à hauteur de 46% en 2011 à la croissance du marché pharmaceutique mondial. Ils constituent donc des zones rentables d'investissement pour les multinationales.

Tableau 4 : Croissance moyenne des pays émergents et matures entre 2010 et 2015 (41)

Marchés matures		Marchés émergents	
États-Unis	0 - 3%	Chine	19 - 22 %
Japon	2 - 5%	Brésil	10 - 13%
Allemagne	1 - 4%	Russie	11 - 14%
France	0 - 3%	Inde	14 - 17%
Italie	1 - 4%	Autres	10 - 13%
Canada	-2 - 1%		
Espagne	1 - 4%		
Royaume-Uni	-1 - 2%		

2.2.2.5 Les caractéristiques culturelles, économiques et politiques du pays

Outre les aspects réglementaires et épidémiologiques qui sont primordiaux pour la stratégie d'enregistrement, il est important de prendre en compte les facteurs culturels, économiques et politiques relatifs aux pays dans lesquels l'enregistrement est prévu. Connaître le régime politique auquel est soumis le pays visé par un enregistrement est important car le laboratoire n'enregistrera pas dans un pays dont le régime politique est instable ou dictatorial ou encore dans un pays en guerre.

Ainsi, tout enregistrement est exclu en Corée du Nord par exemple. De même les relations actuellement tendues avec la Fédération de Russie et les mesures protectionnistes en vigueur n'inciteront pas un laboratoire à commercialiser l'anticorps sur le territoire russe.

L'Algérie, par exemple, qui dépend des importations pour 80 % des médicaments vendus sur son territoire, a mis en place depuis 2010 une nouvelle série de mesures plus protectionnistes qui favorisent la production locale et rendent plus difficile d'accès le marché algérien pour un laboratoire qui voudrait exporter son produit en Algérie.

Il faut également tenir compte des priorités de santé publique des pays. Il est certain que la commercialisation d'un anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ ne sera pas la priorité des pays en voie de développement qui doivent plutôt faire face à des maladies infectieuses et dans lesquels la population atteinte de MC est faible.

Pour certains pays comme le Japon, la prise en compte des différences culturelles est un facteur important de réussite pour l'enregistrement d'un médicament. Les japonais sont très attachés à la beauté, à la perfection et à la propreté des choses ; ceci s'applique au dossier d'enregistrement, mais également au conditionnement prévu pour le médicament. La qualité extérieure a une grande importance pour eux. Le Japon attache également une grande importance à l'innovation et vu la nature du produit, c'est un pays dans lequel nous proposerons d'enregistrer le médicament.

Nous prendrons aussi en compte l'existence d'un système de santé afin de pouvoir accéder au remboursement de médicament.

2.2.3 La stratégie d'enregistrement proposée pour l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$

2.2.3.1 Objectifs et contexte réglementaire

Dès les phases précoces du développement de l'anticorps, différentes options d'enregistrement sont envisagées par le laboratoire pour réaliser les études non-cliniques et cliniques en accord avec les réglementations des différents pays dans lesquels l'enregistrement est souhaité. La stratégie dépendra, entre autres, de la taille du laboratoire et de son implantation. Nous nous placerons ici dans le contexte d'une firme internationale.

L'objectif principal est d'atteindre un retour sur investissement le plus rapide possible dans tous les pays dans lesquels il aura été décidé d'enregistrer afin de générer le chiffre d'affaires maximal avant l'arrivée sur le marché d'un produit concurrent ou d'un biosimilaire.

Tous les critères exposés ci-dessus seront pris en compte afin d'orienter la stratégie d'enregistrement proposée par le laboratoire pour commercialiser l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$.

La première vague d'enregistrement ciblera les pays industrialisés, majoritairement touchés par la MC et pour lesquels les procédures d'enregistrement sont bien connues.

Au regard des critères détaillés ci-dessus, nous proposons d'enregistrer le médicament en Europe, aux Etats-Unis, au Canada, en Australie et en Nouvelle-Zélande lors d'une première

vague d'enregistrement car ce sont les pays dont le taux de prévalence est le plus élevé et qui représentent les parts les plus importantes du marché pharmaceutique mondial. Les populations y ont en général un niveau de vie élevé et il existe des systèmes de santé qui permettent un accès aux thérapies innovantes. Les gouvernements de ces pays ont d'ailleurs développé des politiques de santé qui favorisent les médicaments innovants. Ces pays permettent un retour sur investissement rapide ce qui est un élément essentiel pour que le laboratoire fasse face à l'arrivée de biosimilaires sur le marché.

Les procédures d'enregistrement sont bien réglementées, détaillées et transparentes. L'AMM octroyée pourra par la suite servir dans d'autres pays qui reconnaissent une autorisation émise dans un pays de référence.

Au cours d'une seconde vague, le produit sera développé en Suisse, au Japon et Brésil.

Nous proposons d'enregistrer le médicament en Suisse afin qu'il soit commercialisé sur le territoire de l'Europe géographique. En effet la Suisse est également concernée par la MC et c'est un pays intéressant pour un laboratoire car les prix des médicaments obtenus sont généralement élevés pour ceux qui ont un caractère innovant.

L'enregistrement au Japon ne sera proposé qu'en 2^{ème} vague car des études cliniques devront être réalisées dans la population japonaise parallèlement au plan de développement global. Comme la prévalence dans la MC est plus faible au Japon que dans les pays d'Europe, les durées de recrutement et d'inclusion des patients seront plus longues et les résultats seront obtenus plus tardivement qu'en Europe.

Enfin la question se pose d'enregistrer l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ dans un pays des BRIC (Brésil Russie Inde Chine) qui semblent représenter des marchés importants pour les laboratoires du fait de leur importance démographique et de leur fort taux de croissance. Toutefois nous décidons de ne pas proposer un enregistrement en Russie car les mesures protectionnistes prises par le gouvernement ne facilitent pas l'enregistrement d'un médicament sur le territoire russe. Des études cliniques sont également requises dans la population locale et enfin la procédure d'enregistrement est longue, laborieuse et très peu transparente. Se pose aussi le problème de la protection des données, ce qui est un frein au laboratoire vu la forte valeur ajoutée de l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$. Des améliorations

du système d'enregistrement en Russie sont toutefois à prévoir dans un futur proche et il faudra alors se pencher à nouveau sur le cas de la Russie car c'est un pays industrialisé dont la population de patients atteints de MC devrait justifier que l'on s'y intéresse.

En Chine et en Inde, les marchés pharmaceutiques sont très en faveur des génériques et donc peu en faveur des médicaments innovants (42). La médecine traditionnelle a également une grande place dans la prise en charge de nombreuses maladies. On peut également supposer que le traitement de la MC ne sera pas une priorité de santé publique dans ces pays qui sont très touchés par les maladies infectieuses comme le paludisme ou la diphtérie par exemple.

Théoriquement la propriété industrielle existe mais n'est pas respectée par les autorités de santé et ces deux pays sont très sujets à la contrefaçon. Dans ces deux pays, les accès au marché pour les médicaments de biotechnologie sont très variables car les systèmes de santé sont souvent très peu développés, voire inexistants. Le pouvoir d'achat de la population est très bas en comparaison de celui des populations occidentales. Enfin, les réglementations locales en matière d'enregistrement sont très hétérogènes et les dossiers d'enregistrement diffèrent beaucoup de ceux soumis en Europe et aux Etats-Unis. Tous ces éléments nous poussent à ne pas proposer d'enregistrer le médicament en Inde et en Chine à l'heure actuelle.

Le seul pays des BRIC dans lequel nous proposons d'enregistrer le médicament est le Brésil

Les raisons pour lesquelles nous proposons d'enregistrer le médicament au Brésil ainsi que la procédure d'enregistrement seront détaillées plus bas.

La première vague d'enregistrement concerne donc l'Europe, les Etats-Unis, le Canada, l'Australie et la Nouvelle-Zélande tandis que la seconde vague d'enregistrement concerne le Japon, la Suisse et le Brésil.

2.2.3.2 Enregistrement en Europe : Procédure centralisée

D'après les données épidémiologiques dont nous disposons, la MC est une maladie qui touche en majorité les populations des pays industrialisés et nous proposons donc d'ouvrir le marché de l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ en priorité sur les deux plus gros marchés mondiaux (10). L'Europe représentait en 2012 25,5 % du marché selon IMS Health (41).

Près d'un million de personnes sont atteintes de la MC en Europe et 50 800 nouveaux cas sont déclarés par an (7).

Ces données épidémiologiques nous confortent dans l'idée que le médicament doit être enregistré en priorité en Europe. Malgré une croissance qui ne dépasse pas 2%, l'Europe reste une zone très attractive pour les laboratoires pharmaceutiques. Dans tous les cas, la prévalence importante de la MC sur le sol européen et la prise de conscience de la part des professionnels de santé du besoin d'un nouveau traitement pour les patients atteints de MC et en échec représentent de forts arguments pour un enregistrement européen.

L'Europe est d'autant plus intéressante pour le laboratoire que nous avons pris comme exemple, qu'il pourra utiliser la procédure centralisée et que l'AMM sera obtenue dans les 28 états membres de l'Union Européenne ainsi qu'en Norvège, en Suède et au Liechtenstein qui appartiennent à l'Espace économique européen.

De plus le prix du médicament sera fixé indépendamment dans les différents pays, mais ces prix servent fréquemment de référence pour d'autres états, ce qui est à prendre en compte dans une perspective d'enregistrement plus large. La procédure selon laquelle le prix est fixé en France sera décrite par la suite.

La procédure centralisée :

D'après l'article 3(1) du règlement (EC) n°726/2004, de par sa nature biotechnologique, le médicament devra obligatoirement être enregistré selon la procédure centralisée.

Cette procédure a l'avantage de ne nécessiter qu'une seule demande pour que le médicament soit enregistré dans tous les états membres. Une seule évaluation sera effectuée. Cette procédure est très bien définie et permet l'obtention relativement rapide d'une AMM. L'AMM sera donc unique et la protection des données sera harmonisée. Le

Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice destinée au patient seront également identiques dans tous les pays exception faite de la langue.

D'après le règlement européen n°726/2004, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) est chargé de « formuler l'avis de l'Agence sur toutes questions concernant la recevabilité des dossiers présentés en suivant la procédure centralisée, l'octroi, la modification, la suspension ou le retrait d'une autorisation de mise sur la marché d'un médicament à usage humain ».

Le comité formule également les avis sur toutes les questions scientifiques concernant l'évaluation des médicaments à usage humain.

Les différentes étapes de la procédure sont présentées dans la figure 5 :

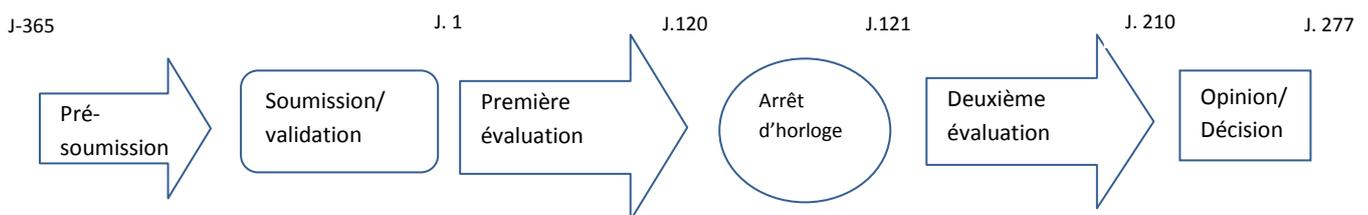


Figure 5 : Les différentes étapes de la procédure d'enregistrement centralisée

Les différentes phases de la procédure :

La procédure centralisée suit un calendrier réglementaire bien établi. Les réunions avec le CHMP devront être prévues bien à l'avance.

Toute communication entre le laboratoire et l'EMA se fera par l'intermédiaire d'un PTL (Product Team Leader) ou chef d'équipe produit qui sera désigné par l'agence et restera le même tout au long de la procédure d'enregistrement.

Le laboratoire aura la possibilité de rencontrer le PTL avant la soumission pour présenter le produit, les résultats des essais cliniques et discuter des points susceptibles de poser des problèmes dans le dossier. Cette rencontre est un atout pour le laboratoire pour éveiller l'intérêt du PTL pour le produit et anticiper certaines questions qui pourraient être posées au cours de l'évaluation.

Avant la soumission:

Certaines exigences sont requises avant le dépôt du dossier pour évaluation. Le laboratoire aura du démontrer un rapport bénéfice/risque favorable au cours des essais cliniques des phases I, II et III, un plan d'investigation pédiatrique (PIP) aura été envisagé ainsi qu'un plan de gestion de risque (PGR). Nous aurons également respecté les lignes directrices ICH et de l'EMA tout au long du développement de l'anticorps monoclonal.

Confirmation d'éligibilité à la procédure centralisée :

Environ 12 mois avant le dépôt de dossier pour la demande d'AMM, le laboratoire justifiera son éligibilité à la procédure centralisée auprès de l'EMA.

Il fournira pour cela un formulaire de demande d'éligibilité, une ébauche du RCP du produit et une justification du fait que le médicament est un produit de biotechnologie et que la procédure centralisée est donc obligatoire.

Validation du nom de marque :

Cette procédure a été détaillée précédemment dans le paragraphe 4.1.2 « dépôt du nom de marque ».

Quatre noms avec un ordre de préférence seront soumis au Name Review group (NRG) ou Groupe d'évaluation des Noms après avoir été validés par l'Office de Noms de Marque à Madrid.

Lors de l'évaluation, l'accent sera mis sur la nécessité d'éviter toute confusion avec un médicament existant, d'éviter toute connotation thérapeutique qui pourrait induire le patient en erreur.

Cette demande sera faite environ 6 à 8 mois avant la date prévue de soumission du dossier. Ce groupe se réunissant à une fréquence plus faible que le CHMP, la demande devra être anticipée lors de la mise en place de la stratégie réglementaire.

Lettre d'intention de soumission et demande de désignation des rapporteurs et co-rapporteurs :

Approximativement sept mois avant la soumission du dossier et deux semaines avant une réunion du CHMP, le laboratoire enverra une lettre d'intention de soumettre un dossier à l'EMA. Le CHMP choisira un rapporteur et un co-rapporteur en fonction de leurs domaines d'expertise. Les rapporteurs ont un rôle majeur dans l'obtention de l'AMM car ce sont eux qui sont responsables de l'évaluation scientifique du dossier et de son suivi en post-AMM.

Réunion de pré-soumission avec l'EMA :

Cette réunion est optionnelle mais peut être un atout pour le laboratoire qui pourra choisir d'aborder des points critiques.

Au cours de cette réunion, les sujets qui peuvent être abordés sont :

- la qualité et les GMP,
- les études précliniques et cliniques,
- la pharmacovigilance,
- la réglementation,
- les informations liées au produit et leur transparence.

Les documents suivants seront fournis lors de cette réunion :

- une vue d'ensemble du produit et de son programme de développement,
- une ébauche de la table des matières du dossier,
- une ébauche du RCP et de la notice (un test de lisibilité de la notice aura été effectué au préalable),
- une copie des avis scientifiques du CHMP s'ils existent,
- toute autre information sur le produit.

Réunion avec le rapporteur et co-rapporteur :

Cette réunion sera demandée afin de présenter le dossier et ses caractéristiques aux membres du CHMP et de discuter des données scientifiques afin d'éveiller l'intérêt des rapporteurs.

Soumission et validation :

Le dossier sera soumis par voie électronique car le format eCTD est obligatoire en Europe.

Une copie du dossier comprenant les 5 modules du CTD sera donc envoyée à l'EMA pour validation ainsi que du dossier permanent de la substance active (DPSA) de notre produit. Le DPSA est le document qui contient les informations relatives à la fabrication du principe actif.

Après validation de l'exhaustivité du dossier et de sa conformité avec les requis réglementaires, une copie sera adressée au rapporteur, au co-rapporteur et aux autres membres du CHMP selon leurs exigences. Cette étape de validation purement administrative sera suivie du paiement de la taxe d'enregistrement qui s'élève à 274 000 euros pour un seul dosage et une seule forme pharmaceutique. Ce versement sera effectué dans les 45 jours après la validation administrative du dossier.

Un numéro de demande sera attribué au laboratoire après validation sous la forme EMEA/H/C/000XXX/0000.

A la suite à ces étapes administratives, la procédure centralisée à proprement parler peut commencer. Elle dure au total 210 jours qui pourront être entrecoupés de périodes de « clock-stop » ou arrêts d'horloge.

Première évaluation :

J80 : envoi du premier rapport d'évaluation par le rapporteur et le co-rapporteur aux membres du CHMP et au laboratoire pour information. Une première liste de questions est proposée par le rapporteur. Le J0 correspond au jour de la soumission du dossier considéré comme recevable.

En parallèle, l'évaluation du plan de gestion du risque faite par le rapporteur du Comité de l'Evaluation des Risques en Matière de Pharmacovigilance (PRAC) est envoyée aux membres du PRAC et du CHMP.

J120 : Un aperçu général de l'évaluation et la liste finale de questions sont fournis au laboratoire par le CHMP.

Survient alors un arrêt de l'horloge d'une durée de trois mois, renouvelable une fois après justification et validation du CHMP. Une réunion de clarification pourra être demandée afin de clarifier le rationnel scientifique des questions, de discuter du délai de réponse et d'obtenir des informations sur l'orientation des réponses à fournir.

Deuxième évaluation :

J121 : Après la soumission des réponses aux questions posées, la seconde phase d'évaluation pourra débuter.

J157 : Le rapport d'évaluation des réponses par le rapporteur est envoyé aux membres du CHMP et à l'EMA. Ceux-ci pourront émettre des commentaires sur ce rapport.

J180 : Le rapporteur décide de la nécessité d'une liste de questions résiduelles. Le laboratoire devra alors répondre à ces questions soit par écrit, soit au cours d'une explication orale dans un délai d'un mois.

J210 : Le CHMP émet son opinion finale obtenue par consensus et publie une première version du RCP, de la notice et du conditionnement, les conditions de fabrication ou d'importation et les mesures post-autorisation à réaliser. Le laboratoire disposera alors de 5 jours pour soumettre la traduction du RCP, de la notice et du conditionnement dans toutes langues de l'Union européenne. Un test de lisibilité aura été effectué avant le dépôt du dossier d'AMM pour s'assurer de la bonne compréhension par au moins 90 % des patients. Les documents traduits seront envoyés pour examen au CHMP dans les 14 jours, puis les versions finales seront envoyées à la Commission européenne 27 jours plus tard.

C'est à ce moment-là seulement que la Commission européenne délivrera l'AMM.

Le médicament étant un nouveau produit biologique, un triangle noir inversé sera apposé sur la notice et le RCP avec la mention suivante :

▼ **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée.**

J277 : La Commission européenne transforme l'avis de l'Agence européenne en une décision applicable à tous les états membres. La décision finale de la Commission sera adressée au laboratoire.

Post-AMM :

L'AMM délivrée sera valable pour une période de 5 ans à la suite de laquelle le laboratoire soumettra une demande de renouvellement.

Le laboratoire s'engagera à commercialiser le médicament dans au moins l'un des pays membres dans les 3 ans suivant la délivrance de l'AMM afin de respecter la « Sunset Clause ». Il s'engagera aussi à mettre en place les mesures post-AMM décrite dans le PGR et celles émises par le CHMP.

L'enregistrement de l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ en Europe est un élément clé de la stratégie du laboratoire. L'EMA est une agence reconnue au niveau international pour son expertise technique et clinique. L'obtention d'une AMM européenne peut être un pré-requis pour de futurs enregistrements. En effet, de nombreux pays, tels que les pays d'Amérique du Sud à l'exception du Brésil, la Corée du Sud et d'autres pays de la zone ASEAN exigent l'enregistrement préalable du médicament auprès d'une agence de référence. Or l'EMA est reconnue à l'unanimité comme telle. Un CPP ou un CVL pourra donc être demandé à l'EMA par le laboratoire et inclus dans les dossiers d'enregistrement pour les pays qui le requièrent.

Une fois, l'AMM obtenue dans les pays membres, le prix et taux de remboursement seront décidés par les instances nationales. La procédure française d'accès au marché après obtention de l'AMM sera détaillée dans le chapitre 4.



Les Etats-Unis constituent le second marché d'intérêt stratégique majeur. Les Etats-Unis représentent en effet encore à l'heure actuelle, le marché pharmaceutique le plus important, avec 37,6 % du marché pharmaceutique mondial (43).

C'est donc un marché incontournable pour tout lancement d'un médicament innovant comme les anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ et pour lequel il existe une population de patients importante aux Etats-Unis.

Environ 600 000 patients sont atteints de MC aux Etats-Unis. Ils feront donc partie de la première vague d'enregistrement que nous proposons (9,11).

Dans les paragraphes qui suivent, nous nous intéresserons à l'enregistrement du médicament aux Etats-Unis auprès de la FDA.

La FDA présente l'avantage d'être une agence « accessible » et le laboratoire pourra donc solliciter plusieurs réunions au cours du développement de son médicament. Ces réunions nécessitent certes une préparation importante, mais elles permettent d'obtenir de nombreuses informations qui influenceront la stratégie de soumission et également d'anticiper les questions sur les points cruciaux du dossier. Plusieurs réunions seront programmées au cours du développement clinique.

Le laboratoire soumettra une BLA (Biologic License Application). L'évaluation du dossier se fera auprès du CDER (Center for Drug Evaluation and Research) ou « centre de recherche et d'évaluation des médicaments » après avis du CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) ou « centre de recherche et d'évaluation des produits biologiques » qui font partie de la FDA (44).

Comme pour la soumission à l'EMA, un rapport bénéfice/risque suffisant du médicament aura été démontré pendant les études cliniques, le plan de développement pédiatrique aura été soumis et le dossier sera fourni en format eCTD. De même, un REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) ou « Stratégie d'évaluation et d'atténuation du risque » sera fourni. Le module 1 soumis aura la particularité de comporter toutes les informations relatives aux brevets du médicament.

Il existe une procédure d'enregistrement prioritaire aux Etats-Unis qui permet de raccourcir le délai d'évaluation à 6 mois. Elle s'applique aux médicaments qui constituent une priorité de santé publique. Nous n'estimons pas que le médicament puisse être enregistré suivant cette procédure et nous proposons donc de suivre la procédure standard. La durée du processus d'évaluation est de 10 mois.

Validation du nom de marque :

Le nom de marque sera demandé au moment du dépôt de demande de BLA. Il aura d'abord été validé au niveau international par l'OMPI comme expliqué précédemment au paragraphe 3.1.2.

Désignation d'un groupe de projet :

La BLA sera soumise au CDER pour sa revue. Une équipe composée de plusieurs experts sera alors désignée ainsi qu'un chef de projet qui sera le correspondant du laboratoire tout au long du processus d'évaluation du médicament.

Processus de revue par la FDA (figure 6)

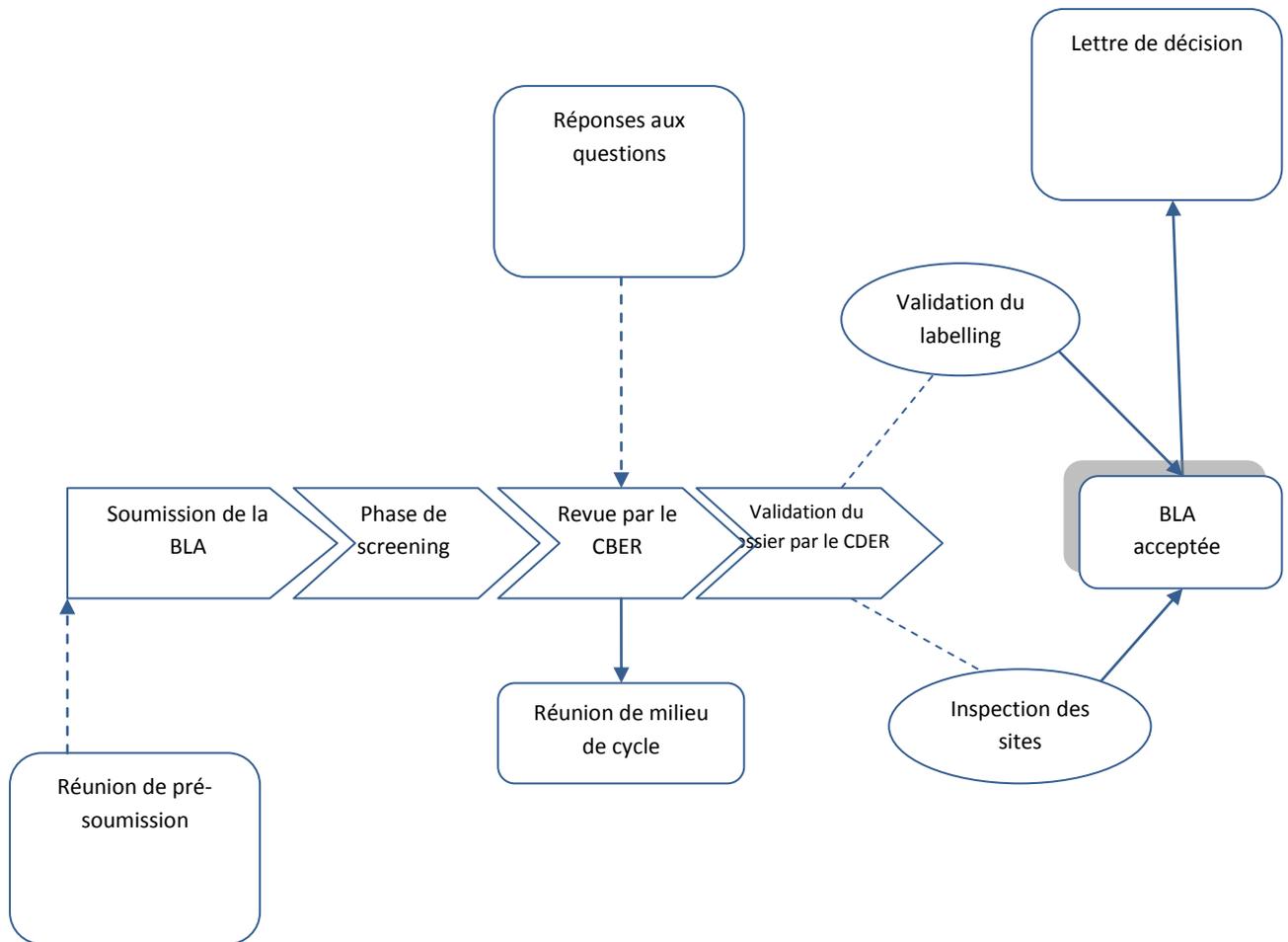


Figure 6: processus de revue par la FDA

Réunion de pré-soumission

Le laboratoire demandera à la FDA une réunion de pré-soumission qui aura pour but de discuter la recevabilité de la future demande, le « Risk Management Plan and Mitigation Strategy » et les données qui seront présentées ainsi que la date prévue de soumission du dossier.

Phase de sélection

Une fois le dossier soumis en format eCTD, la FDA dispose de 60 jours pour faire une évaluation qualitative et quantitative du dossier, tant au niveau de son exhaustivité que de son format.

Lettre du 74^{ème} jour

Si des problèmes sont identifiés dans le dossier au cours de la phase de sélection, le laboratoire reçoit une lettre au 74^{ème} jour, qui détaille les modifications à apporter et la planification du processus d'évaluation. Une fois le dossier accepté, le laboratoire reçoit une « Accepted for review letter » ou lettre de recevabilité à l'évaluation qui indique que le processus de revue du dossier va débiter.

Revue par le CDER

Au cours de cette phase d'évaluation, il existe plusieurs moyens de communication avec la FDA. Des informations peuvent être demandées par lettres, courriels sécurisés et fac-similés. Une réunion ou une téléconférence peut être demandée en plus de la réunion de milieu de cycle.

Inspections

Les inspections (Bonnes pratiques de Fabrication (BPF), Bonnes pratiques de Laboratoire (BPL) et Bonnes pratiques Cliniques (BPC)) des sites de production, d'essais précliniques et cliniques sont obligatoires et systématiques pour toute demande de BLA. Elles ont lieu en général six mois après le dépôt du dossier à la FDA et peuvent être réalisées en partenariat avec l'EMA.

Décision finale de la FDA

Suite à la validation de toutes les étapes précédentes, le laboratoire reçoit soit une lettre d'approbation (Approval letter), soit une lettre détaillant les actions à mener pour obtenir une approbation (Complete response action letter).

La FDA émet ensuite une BLA. La lettre de décision finale inclura les actions à mener à la suite de l'autorisation de mise sur le marché

La taxe prélevée par la FDA pour l'enregistrement du médicament s'élèvera à 1 958 800 dollars US.

Le laboratoire obtiendra une exclusivité des données de 5 ans après la mise sur le marché. La soumission d'un Plan d'Investigation Pédiatrique permettra d'obtenir 6 mois supplémentaires.

2.2.3.4 Enregistrement au Canada



Le Canada représente un fort marché potentiel pour l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ car la prévalence de la MC y est relativement élevée. En effet, environ 130 000 patients sont atteints de MC sur le territoire canadien (15).

C'est également un pays pour lequel l'accès aux soins est bien développé et qui représente 2,3% du marché pharmaceutique mondial en 2013. Il représente donc une cible dans lequel le laboratoire enregistrera l'anticorps au cours de la première vague d'enregistrement.

Pour enregistrer le médicament au Canada, le dossier soumis sera appelé une New Drug Submission (NDS) ou « Demande pour un nouveau médicament » car le médicament est une nouvelle entité biologique, auprès de la Direction des Produits Thérapeutiques (DPT) de Santé Canada, l'autorité compétente nationale.

Le processus d'évaluation au Canada est résumé dans la figure 7:

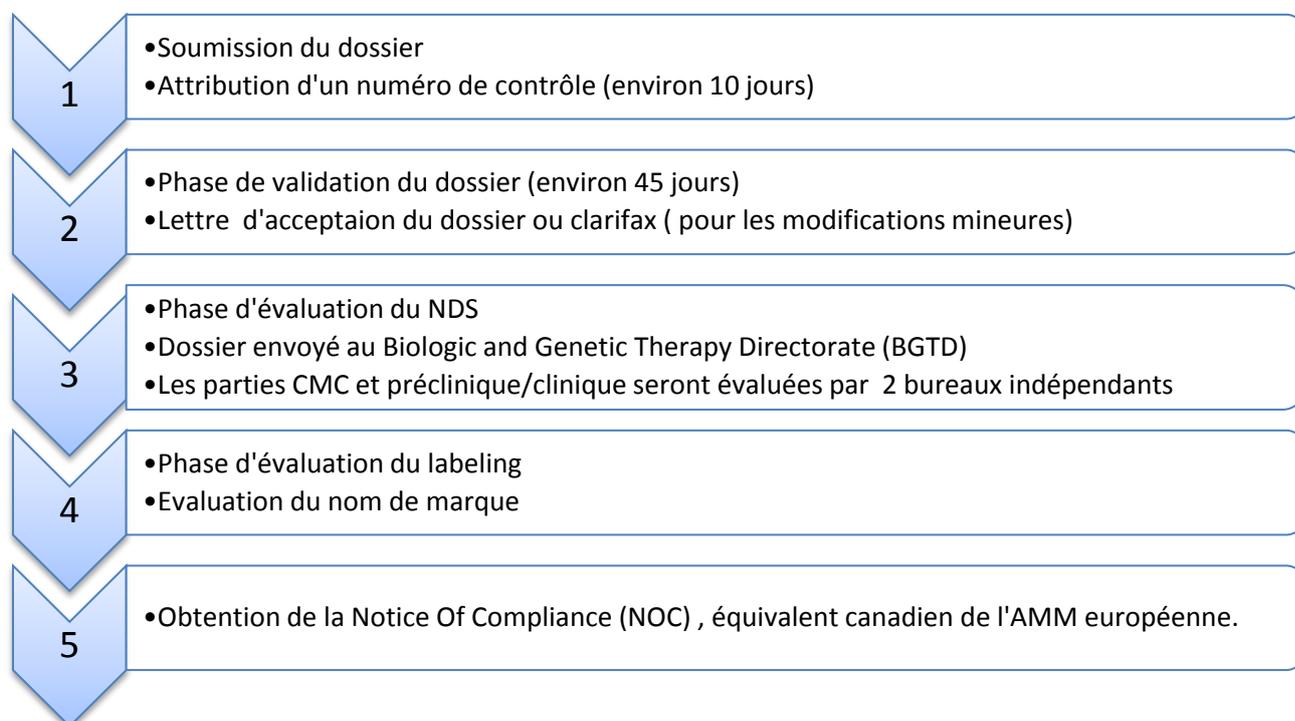


Figure 7: Processus d'évaluation des médicaments biologique au Canada

Le dossier sera fourni en format eCTD avec toutefois la particularité de devoir fournir le module 1 « information administrative » et le module 2 « résumé des modules du CTD » en version papier en complément des versions électroniques.

Une fois la soumission reçue, le contenu et le format du dossier seront évalués et un numéro de dossier sera attribué si tous les éléments sont présents.

Une fois le numéro attribué, le dossier sera envoyé à la « division de screening » pour une évaluation plus approfondie du contenu du dossier, de ses références et de son format.

Le délai habituel pour cette étape est d'environ 45 jours.

Après cette évaluation, le laboratoire est susceptible de recevoir trois types de réponses différentes :

- Un « clarifax » afin qu'il réponde aux questions mineures, le cas échéant. Le laboratoire dispose d'une dizaine de jours pour y répondre.
- Une « Screening Deficiency Notice » (SDN) (notification d'insuffisance) si des écarts importants dans les données soumises sont mis en évidence. Le laboratoire disposera de 45 jours pour apporter une réponse aux commentaires et questions émis par la DPT.
- Une « Screening Rejection Letter » (lettre de refus) au cas où les réponses apportées par le laboratoire n'auront pas été jugées satisfaisantes par l'autorité compétente. La soumission devra alors être retirée.

Une fois cette phase de validation passée avec succès, le laboratoire reçoit une « Screening Acceptance Letter » (lettre d'acceptation) et les différentes parties du dossier seront transmises aux unités de Santé Canada concernées. Le nom de marque proposé sera également revu par Santé Canada dans les 90 jours après la réception de la lettre d'approbation à la suite de la phase de validation.

Les délais de l'évaluation ne suivent pas un calendrier réglementaire bien établi, mais varient en fonction de la nature du produit évalué. Ceci peut être un frein à l'enregistrement au Canada car le délai d'obtention de l'AMM est généralement assez long. En effet, le processus

d'évaluation dure en général 300 jours dans le meilleur des cas si le laboratoire n'a pas à répondre à des questions au cours du processus de revue du dossier.

A la fin de la procédure d'évaluation, le laboratoire pourra recevoir:

- Soit une « Notice Of Compliance » (NOC) qui équivaut à une AMM. Le laboratoire recevra une No Objection Letter (NOL) qui indique que la procédure est terminée et qu'il a obtenu une AMM.
- Soit une « Notice of Non Compliance », qui soulignera les manques du dossier et exposera les objections majeures émises par l'agence. Le laboratoire aura alors 90 jours pour répondre. Si les réponses apportées sont jugées acceptables, le processus d'évaluation se répartira alors en phase de validation et de revue. Dans le cas contraire, le laboratoire recevra une « Non Satisfactory Notice » (NSN), ce qui l'obligera à retirer sa demande initiale.

La taxe à payer pour pouvoir enregistrer un nouveau médicament au Canada s'élève à 421 000 dollars canadiens.

Prix et remboursement au Canada

La demande de prix est adressée au « Patented Medicine Price Review Board » (PMPRB). Le prix obtenu sera inférieur ou égal à la valeur moyenne du prix obtenu dans 7 pays de référence (France, Allemagne, Suisse, Italie, Suède, Royaume-Uni et Etats-Unis).

Il faudra anticiper que le fait que la décision liée au remboursement se fera dans un délai de 18 mois et que le prix obtenu être différent selon des provinces administratives.

2.2.3.5 Enregistrement en Australie



Près de 30000 personnes sont atteintes de MC en Australie. Cette prévalence peut paraître faible mais elle est contrebalancée par une incidence croissante. Les populations blanches d’Australie et de Nouvelle-Zélande sont en effet atteintes de façon importante par la MC.

Nous proposons d’enregistrer en Australie et en Nouvelle-Zélande en raison de l’augmentation de l’incidence dans ces deux pays (45,46). Une étude a même récemment montré que le taux de patients atteints de MC était plus élevé dans la population blanche de Nouvelle-Zélande (47).

L’agence australienne, la TGA (Therapeutic Good Administration) est reconnue mondialement pour son niveau d’expertise clinique et technique, identique à celui de l’EMA et de la FDA.

Enregistrer le médicament en Australie et en Nouvelle-Zélande semble donc être une stratégie pertinente.

Aucun essai clinique n’est requis dans la population australienne avant enregistrement d’un nouveau médicament.

Soumission

Le dossier est soumis à la TGA qui est l’autorité compétente australienne.

La soumission sera de catégorie 1 car le médicament est une nouvelle entité moléculaire (NME). Le dossier sera fourni au format CTD.

Le processus d’évaluation est résumé dans la figure 8.

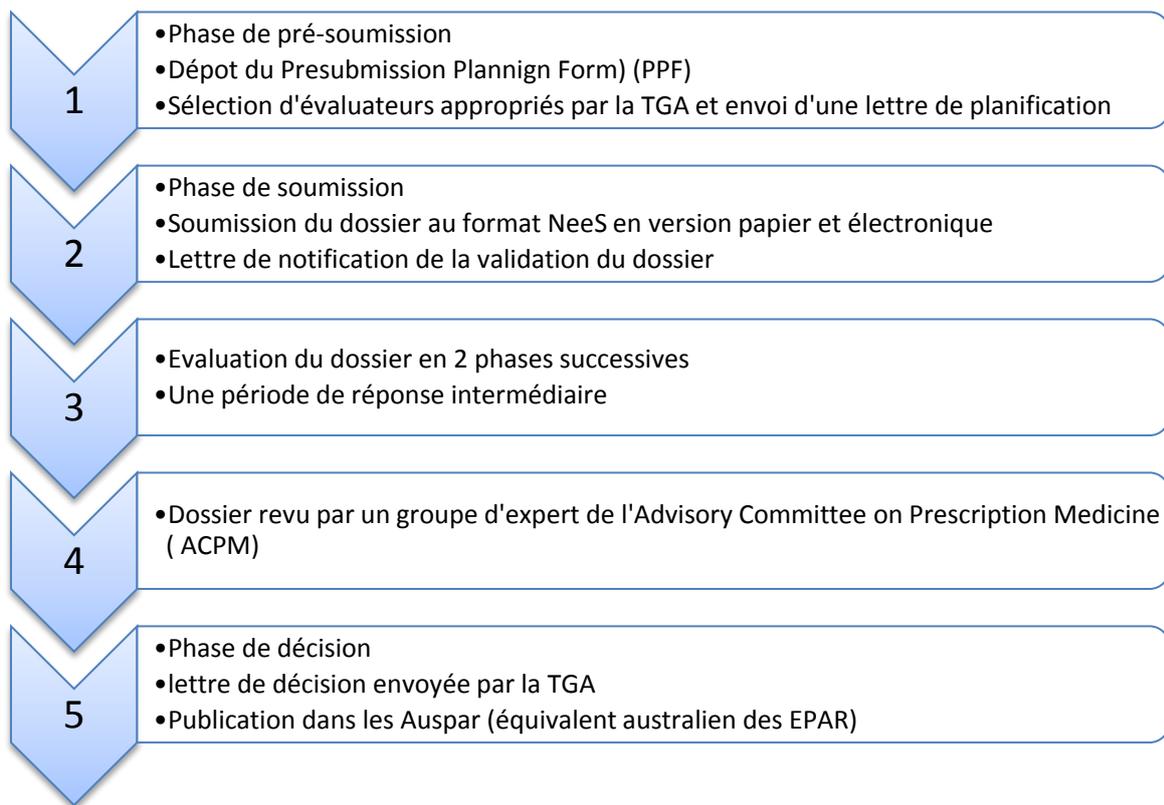


Figure 8: Processus d'évaluation d'un médicament en Australie

Des réunions avec l'agence peuvent être demandées à tout moment du processus d'évaluation.

La procédure d'évaluation débutera par une phase de pré-soumission, obligatoire pour les demandes de catégorie 1. Au cours de cette phase, le laboratoire soumettra à l'agence le résumé des informations sur le produit, le certificat BPF, le module 2, un projet de notice, l'indication revendiquée, les résultats des études pivots. Il devra préciser à ce moment-là s'il souhaite répondre aux questions de l'agence en 30 ou en 60 jours, ce délai ne pouvant plus être modifié par la suite. La phase de pré soumission dure environ un mois et demi à l'issue de laquelle le laboratoire recevra un agenda pour les étapes suivantes du processus d'enregistrement si la TGA estime que le dossier de pré soumission est complet.

Le laboratoire pourra alors déposer le dossier d'enregistrement complet à la date imposée par la TGA.

Il est important de ne pas ajouter de données supplémentaires dans le dossier entre la phase de pré-soumission et le dépôt effectif du dossier. Des données complémentaires ne peuvent être fournies que sur demande de la TGA ou en cas de nouveau signal de sécurité.

La phase d'évaluation est elle-même divisée en deux périodes entrecoupées d'une phase de réponse aux questions d'une durée de 30 ou 60 jours, selon ce qui aura été décidé par le laboratoire.

Une fois le produit approuvé, un certificat sera envoyé au laboratoire et un AusPAR (équivalent de l'EPAR européen) sera publié dans les 4 semaines suivant l'approbation.

La durée totale du processus d'évaluation est d'environ 14 mois.

La taxe totale pour la demande et l'évaluation sera de 216 000 dollars AU.

Prix et remboursement en Australie

L'Australie a été l'un des premiers états à mettre en place un système d'évaluation des produits de santé aussi sophistiqué.

Pour être remboursé notre médicament devra être inscrit sur la liste « Pharmaceutical Benefits Schedule » (PBS). Le laboratoire soumettra une demande de remboursement auprès du « Pharmaceutical Benefits Advisory Committee » (PBAC).

Le délai d'évaluation est en général de 17 semaines. Le PBAC fait ensuite ses recommandations au PBPA (« Pharmaceutical Benefits Pricing Authority) qui décide du prix après négociations avec le laboratoire.

Enregistrement en Nouvelle-Zélande



Comme exposé ci-dessus, il existe un nombre important de patients atteints de MC en Nouvelle-Zélande, notamment dans la population blanche (47).

L'évaluation d'un nouveau médicament pour sa mise sur le marché est rapide en Nouvelle-Zélande (environ 135 jours). De plus, elle est essentiellement administrative car la Nouvelle-Zélande reconnaît une AMM accordée par l'EMA, la FDA, la TGA ou par Santé Canada.

Il faut également noter qu'il existe un projet d'agence commune entre l'Australie et la Nouvelle-Zélande : « Australia New Zealand Therapeutic Products Agency » ou ANZTPA. Un agrément a été signé le 10 décembre 2003 entre les gouvernements australiens et néo-

zélandais visant à établir un régime de réglementation commun pour les produits thérapeutiques.

Toutefois dans l'incertitude de l'entrée en vigueur du projet au moment où l'enregistrement sera souhaité, le dépôt de notre dossier se fera auprès de l'agence Medsafe qui est l'actuelle autorité compétente de Nouvelle-Zélande.

Nous soumettrons les documents suivants :

- Un dossier au format CTD
- Le rapport d'évaluation de l'une des agences citées ci-dessus
- Toute la communication qui aura eu lieu pendant l'évaluation avec l'autorité compétente
- Les spécifications du produit autorisé
- La lettre d'approbation

L'évaluation prendra 135 jours et est purement administrative, l'agence Néo-Zélandaise ne disposant que de peu de moyen pour mener l'évaluation d'un produit complexe comme celui que nous soumettons.

La taxe à payer pour enregistrer le médicament en Nouvelle-Zélande sera de 17 000 NZD ou 33 000 NZD selon que l'agence considère l'évaluation à faible risque ou à risque élevé.

2.2.3.6 Enregistrement en Suisse



La Suisse fait partie de l'Europe géographique mais pas de l'Union Européenne et n'est donc pas concernée par l'AMM obtenue par la procédure centralisée. Une procédure nationale est donc nécessaire pour obtenir une AMM en Suisse. Nous proposons donc de déposer un dossier d'enregistrement pour l'anticorps afin de couvrir toute l'Europe géographique qui est la zone la plus touchée par la MC. La Suisse attache une grande importance à l'innovation et la valorise par des mesures incitatives. Les délais d'enregistrement sont assez courts et les

prix obtenus pour les médicaments sont généralement élevés, raisons pour lesquelles la suisse est un territoire attractif pour le laboratoire (48).

Environ 16 000 patients souffrent de MC en Suisse(49).

Afin de bénéficier d'une évaluation plus rapide du dossier par Swissmedic, nous proposons de s'appuyer sur l'AMM octroyée par l'EMA pour faire une soumission sous l'article 13 LPT_H (loi sur les produits thérapeutiques) au titre de nouvelle autorisation.

En effet, la Suisse reconnaît l'EMA comme pays de référence ayant un système d'évaluation des médicaments comparable à leur propre système et reconnaissent les AMM octroyées par l'EMA ce qui permet de réduire le délai d'évaluation et les taxes d'environ un tiers.

Le dossier que nous soumettrons à Swissmedic sera donc identique et au même format que celui soumis précédemment à l'EMA. Le module 1 soumis à l'agence évaluatrice sera fourni ainsi que le module 1 spécifique suisse.

Il faudra fournir en plus les échanges qui ont eu lieu lors de la procédure centralisée entre le laboratoire et l'EMA, notamment les réponses aux vagues successives de questions et l'avis final rendu par l'EMA.

Le module 1 suisse sera fourni en langue française, mais le RCP, la notice et le conditionnement seront fournis dans les trois langues officielles qui sont l'allemand, le français et l'italien.

En soumettant le dossier sous l'article 13, le délai d'évaluation du dossier devrait être réduit d'environ un tiers et être ainsi de 220 jours au lieu de 330 jours en moyenne.

L'AMM obtenue est valable pendant 5 ans et est renouvelable. A l'inverse des pays d'Europe et des Etats-Unis, le rapport bénéfice/risque n'est pas réévalué au cours du renouvellement, mais seules des données administratives sont nécessaires.

La taxe totale pour la demande et l'évaluation sera de 70 000 CHF.

Prix et remboursement en Suisse

Une fois l'autorisation de mise sur le marché délivrée par Swissmedic, le laboratoire entamera les démarches pour l'inscription du médicament sur la liste des spécialités. Cette

demande se fait auprès de l'Office Fédéral de la Santé Publique et la procédure dure 4 à 5 mois.

Le prix du médicament sera réévalué tous les 3 ans.

2.2.3.8 Enregistrement au Japon



Le Japon connaît une augmentation rapide de l'incidence de la MC et représente le deuxième pays en termes de marché pharmaceutique avec 12 % des parts de marché pharmaceutique mondial (41). C'est également un pays qui a un attrait pour les produits innovants, où la part consacrée aux dépenses médicales est importante et où la population a un niveau de vie élevé. Tous ces paramètres nous laissent penser que le Japon est un marché potentiel important pour le médicament.

L'obligation de réaliser des phases cliniques, notamment les phases I et II, dans la population japonaise peut conduire à un léger décalage par rapport au développement clinique réalisé aux Etats-Unis et en Europe, ce qui nous amène donc à proposer d'enregistrer le médicament lors d'une deuxième vague d'enregistrement. Il sera possible de rencontrer plusieurs fois des interlocuteurs de l'agence au cours du développement clinique, ce qui permettra de réaliser les essais dans la population japonaise en respectant tous les lignes directrices et exigences spécifiques. Organiser ces rencontres permet d'instaurer un climat de confiance et de communication et d'éveiller l'intérêt des évaluateurs pour le dossier. Ceci évitera peut-être de faire face à des objections majeures lors de la soumission du dossier d'enregistrement (50).

Les comptes rendus de ces réunions seront ensuite fournis dans le module 5 du CTD.

Pour l'enregistrement au Japon, il est très important de prendre en compte les particularités culturelles de ce pays. Nous attacherons une importance toute particulière à la présentation du dossier qui devra être le plus clair et le plus soigné possible.

Nous proposons donc de soumettre le dossier qui sera une « Japanese-New Drug Application » (J-NDA) à la « Pharmaceuticals and Medical Devices Agency » (PMDA) qui est rattaché au ministère de la santé, du travail et des affaires sociales, le MHLW (Ministry of

Health, Labour and Welfare). Le dossier sera fourni au format eCTD et les modules 1 et 2 devront être traduits et fournis en japonais, ce qui peut être relativement contraignant pour le laboratoire.

Une inspection BPC sera réalisée environ 2 à 3 mois après la soumission du dossier et une inspection BPF avant l'approbation de l'AMM.

Il faut fournir, dans le module 1, l'accréditation par le MHLW obtenue à la suite des inspections et les certificats BPF et BPC.

Au préalable, une consultation pré-NDA aura été demandée afin d'évaluer si les données cliniques fournies sont suffisantes pour l'évaluation du dossier.

Le processus d'enregistrement d'un nouveau médicament au Japon est résumé dans la figure 9 :

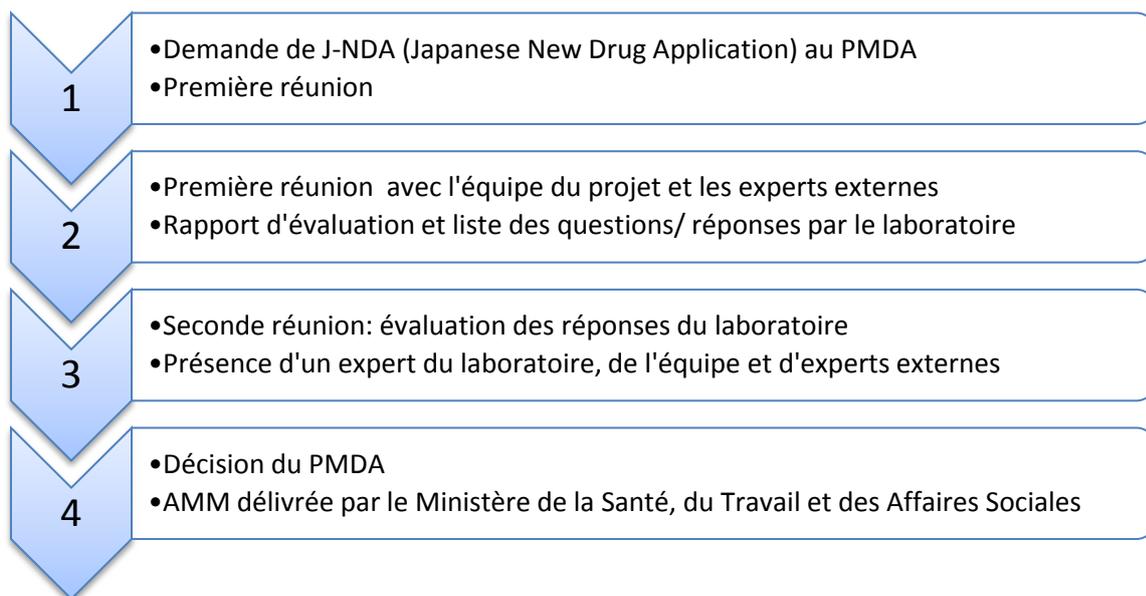


Figure 9: Processus d'enregistrement d'un médicament au Japon

De nombreuses rencontres sont possibles avec le PMDA pour toute demande technique sur un sujet précis ou toute question sur des sujets variés. Un interlocuteur au sein de la PMDA sera désigné et sera le contact avec le laboratoire tout au long de la procédure d'évaluation. Entretenir de bonnes relations avec cette personne est primordial pour le succès de l'enregistrement car elle représente l'interface entre l'entreprise occidentale et la culture japonaise.

Le laboratoire dispose de trois mois pour répondre aux questions émises par le PMDA. Pour les questions d'importance majeures, les experts du PMDA ainsi que des experts externes pourront être convoqués à l'audience.

Les modules 1 et 2 seront fournis en japonais tandis que les autres seront fournis en anglais.

La durée d'évaluation sera d'environ 15-18 mois.

Devant le constat que les nouveaux médicaments sont commercialisés au Japon environ 4 ans après le premier lancement au niveau international, les autorités japonaises sont donc en train de mettre en place une série de mesures permettant la réduction des délais avant la mise sur le marché.

La protection des données après l'obtention de l'AMM est de 8 ans.

Pour enregistrer le médicament au Japon, le laboratoire devra payer 533 800 yens au MHLW et 33 810 800 yens au PMDA.

Prix et remboursement au Japon

Le prix d'un médicament est fixé par le Ministère de la Santé, du Travail et des Affaires Sociales pour les médicaments qui seront pris en charge par l'assurance de santé nationale. Les critères pris en compte pour la détermination du prix sont les suivants :

- existence de produits similaires déjà sur le marché
- comparaison avec les prix obtenus dans 4 pays de référence (Royaume-Uni, France, Allemagne et Etats-Unis)
- caractère innovant et utile du produit.

Nous pouvons globalement nous attendre à obtenir un bon prix pour le médicament proposé au Japon mais il sera toutefois réévalué fréquemment et rapidement diminué.

2.2.3.9 Enregistrement au Brésil

Comme détaillé précédemment, les pays des BRIC représentent l'avenir pour les laboratoires pharmaceutiques. Pour les raisons exposées ci-dessus, nous proposons de ne pas enregistrer le médicament en Russie, en Inde et en Chine mais nous envisageons un enregistrement en 2^{ème} vague au Brésil. En effet le Brésil connaît une croissance actuelle de 10 à 13 % (41).

Le Brésil représente actuellement le 8^{ème} marché pharmaceutique mondial (51).

Son système de santé, le « sistema unico de saude » (SUS) représente un avantage car il permet à la population d'accéder à certaines thérapies coûteuses.

Environ 10 500 personnes sont atteintes de MC, ce qui est reste faible mais l'incidence est en forte hausse (13).

De plus, un enregistrement au Brésil est stratégique pour des enregistrements futurs en Amérique latine (52).

L'ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ou agence nationale de vigilance sanitaire) est reconnue au niveau international pour son expertise technique et clinique. C'est en effet l'une des rares agences des pays d'Amérique latine qui effectue sa propre évaluation de la partie pharmaceutique du dossier déposé pour l'enregistrement d'un médicament. Par conséquent, un CPP ou un CLV n'est requis.

De même, un avantage d'enregistrer au Brésil est que des essais cliniques ne sont pas requis dans la population locale. Il est toutefois conseillé d'inclure des patients latinos dans les essais cliniques en vue d'obtenir une autorisation pour un nouveau médicament au Brésil.

Le délai pour l'évaluation d'un nouveau produit biologique est de 180 jours dans le cas où aucune donnée supplémentaire n'est ajoutée pendant le processus d'évaluation. Ce délai est toutefois très théorique et le temps nécessaire pour obtenir une autorisation est très variable.

Des contacts avec l'Agence sont possibles au cours de l'évaluation.

La procédure d'enregistrement au Brésil présente malgré tout des contraintes non négligeables pour un laboratoire pharmaceutique. L'ANVISA exige par exemple la réalisation d'un transfert analytique. Le laboratoire devra donc fournir à l'agence brésilienne le matériel nécessaire à l'analyse de deux échantillons du produit fini. Cette étape doit être anticipée car elle est préalable à l'obtention de l'AMM.

A cela s'ajoute la nécessité de réaliser des études de stabilité approfondies car le Brésil est situé en zone IV selon la ligne directrice ICH. C'est l'unique pays dans lequel nous proposons un enregistrement, à être situé en zone IV. Des études de stabilité spécifiques devront donc être réalisées.

Concernant le contenu du dossier, les documents qui auront été utilisés dans un pays respectant les normes ICH pourront être réutilisés à la condition d'être parfaitement traduits en portugais.

Le format requis au Brésil n'est pas le format CTD. Le laboratoire pourra utiliser les documents fournis en Europe ou aux Etats-Unis mais ces derniers devront être adaptés aux exigences locales. Les documents fournis dans le dossier seront les documents originaux, légalisés et paraphés par le pharmacien responsable. Le dossier déposé doit être complet et comporter des échantillons du conditionnement primaire et secondaire, une version de la notice, la liste des prix pratiqués dans les pays où le médicament est commercialisé et la preuve de paiement des taxes d'enregistrement qui s'élèvent à 30 000 euros.

Cette adaptation est facilitée par la présence d'un partenaire local ou d'une filiale du laboratoire sur le sol brésilien. Dans le cas d'un partenaire muni d'une licence d'importation, il faudra se préparer à subir une inspection de la part de l'ANVISA, qui est très chronophage et représente un travail de préparation important.

L'AMM est délivrée pour une durée de 5 ans et devra être renouvelée tous les 5 ans.

2.2.4 Les Perspectives

2.2.4.1 Perspectives d'enregistrement

En fonction des données épidémiologiques et des résultats commerciaux du médicament dans les pays où il sera enregistré, nous proposons d'envisager un enregistrement plus large à l'échelle internationale, notamment en Corée du sud, en Chine, dans la zone ASEAN ou encore les pays d'Amérique latine. En effet, dans ces pays, la prévalence est encore faible mais en rapide augmentation (53). Pour certains pays, il sera nécessaire de réaliser des études cliniques supplémentaires selon les pré-requis propres à chaque état. Au Mexique par exemple, il est quasiment impossible d'enregistrer un nouveau médicament sans avoir inclus des patients mexicains dans les études cliniques. Il sera sans doute intéressant d'enregistrer le médicament dans ces pays à l'avenir.

2.2.4.2 Perspective d'extension d'indication

Le fait de développer une nouvelle indication dans les huit premières années de mise sur le marché du médicament permettrait d'obtenir un an supplémentaire de période d'exclusivité. Nous proposons donc de poursuivre la recherche clinique même après l'obtention de l'AMM dans la MC.

Du fait du mécanisme d'action qui cible l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ présente majoritairement au niveau intestinal, le laboratoire peut envisager d'étendre les indications aux patients atteints de recto-colite hémorragique. Pour cela, des essais cliniques supplémentaires devront être réalisés chez ces patients.

Les demandes pour ces nouvelles indications seront soumises aux autorités compétentes concernées.

Au vu des résultats obtenus lors des études cliniques post-AMM et des observations faites dans la population traitée, le traitement pourrait être indiqué en première intention sans attendre un échec du traitement par les anticorps anti-TNF α .

Cela sera envisagé si l'efficacité et le profil de tolérance sont perçus comme supérieurs par les patients et les prescripteurs.

2.2.4.3 Indication pédiatrique

Objectif et contexte réglementaire européen :

La réglementation relative au plan d'investigation pédiatrique (PIP) en Europe a été mise en place pour protéger la population pédiatrique de deux phénomènes (54) :

-l'utilisation de médicaments utilisés sans autorisation chez l'enfant

-l'utilisation de médicaments en dehors du RCP chez l'enfant pour des raisons liées à l'âge, à la forme pharmaceutique, à la voie d'administration ou à la posologie...

D'un point de vue physiologique, les enfants ne peuvent pas être considérés comme de jeunes adultes. Il faut prendre en compte :

- l'absorption faible
- le volume de distribution élevé qui a un impact sur la concentration plasmatique
- l'immaturation enzymatique
- l'élimination variable selon l'âge
- l'évolution de la répartition et du volume des graisses

La réglementation européenne a eu pour objectif :

- d'améliorer la santé des enfants de la communauté européenne
- d'éviter des études cliniques non indispensables chez les enfants
- de ne pas retarder la mise sur le marché de médicaments pour les adultes

Conformément à l'article 16(1) du règlement (CE) n°1901/2006, nous proposons de soumettre un PIP qui sera évalué par le PDCO (Comité Pédiatrique).

La maladie de Crohn chez les enfants

Environ 15 à 20 % des patients débutent une MC en âge pédiatrique et leur incidence chez les enfants est en très nette augmentation (15). Globalement le début d'une MICI à un très jeune âge reflète une gravité particulière de la maladie. La MC peut atteindre des enfants de

tout âge, même si les préadolescents et les adolescents sont les plus fréquemment concernés (5).

Les formes de MC touchant les jeunes enfants sont fréquemment associées à une pathologie péri-anale.

Il est important de noter qu'une MC chez l'enfant s'accompagne le plus souvent d'un retard staturo-pondéral et d'un retard pubertaire.

Dans certains cas, le ralentissement de la vitesse de la croissance peut être le premier signe de la maladie inflammatoire, et rester isolé pendant des mois.

La réalisation d'un plan d'investigation pédiatrique est donc justifiée pour le médicament dans la MC.

De plus, le dépôt d'un PIP permettra au laboratoire d'obtenir 6 mois supplémentaires d'exclusivité de marché.

L'indication proposée serait la suivante : Induction et maintien de la réponse clinique chez des enfants âgés de 4 à 18 ans avec une maladie de Crohn active modérée à sévère qui ont une réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance à l'une des thérapies conventionnelles ou à un inhibiteur du TNF α .

Le PIP européen

Le plan d'investigation pédiatrique sera soumis à la fin de la phase II.

Il contiendra les éléments suivants :

- les données existantes chez l'adulte et chez l'enfant permettant de démontrer la qualité, l'efficacité et la sécurité de notre produit.
- le détail des études proposées
- les délais dans lesquels le laboratoire s'engage

Forme pharmaceutique

L'anticorps monoclonal sera proposé dans la même forme pharmaceutique que pour les adultes, la voie sous-cutanée étant utilisable chez les enfants.

Demande de report (Deferral)

En accord avec l'article 20 du règlement européen (CE) n°1901/2006, le laboratoire demandera le report du commencement des études dans la population pédiatrique car nous estimons nécessaire d'avoir obtenu des informations concernant l'efficacité et la sécurité du médicament dans la population adulte.

De plus pour seulement 15 % des patients la maladie débute dans l'enfance ou dans l'adolescence. Le recrutement en vue d'une étude clinique sera donc plus long chez l'enfant et l'adolescent et pourrait retarder la mise sur le marché du médicament privant alors la population adulte de ses bénéfices.

Demande de dérogation partielle (Waiver)

En accord avec l'article 13 du règlement européen (CE) n°1901/2006, nous proposons de demander une dérogation pour ne pas effectuer d'études chez les enfants de la naissance à l'âge de 4 ans au motif que le médicament serait susceptible d'être dangereux chez ces sujets.

Les études seront donc effectuées dans une population d'enfants âgés de 4 à 18 ans.

Le PREA aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, la loi qui régit les études cliniques dans la population pédiatrique est le Pediatric Research Equity Act (PREA).

Comme en Europe, il est obligatoire pour tout nouveau médicament, toute nouvelle indication, tout nouveau dosage, de réaliser des études chez les enfants afin de fournir des données d'efficacité et de sécurité pour cette population.

Nous proposons de déposer également une demande de report pour les études à réaliser chez les enfants de 4 à 18 ans et une dérogation partielle pour ne pas effectuer d'études chez les enfants de moins de 4 ans.

Le Plan d'Investigation Pédiatrique, en pratique

Afin d'être en accord avec les réglementations européenne et américaine, nous proposons de réaliser les études prévues dans le PIP dès que les phases III chez les adultes auront débuté.

Particularités des études pédiatriques

Il faudra veiller à préparer des formulaires de consentement et d'assentiment le plus compréhensible possible pour les enfants.

Le consentement écrit du responsable légal sera recueilli mais aussi, dans la mesure du possible, celui de l'enfant.

Les prélèvements sanguins seront limités au maximum et un anesthésique local sera administré avant chaque administration du médicament et avant chaque prise de sang.

Echelle PDAI (Pediatric Crohn Disease Activity) (55)

Une échelle spécifique est utilisée pour évaluer l'efficacité des traitements de la MC chez les enfants.

Il s'agit de l'échelle PDAI qui a la particularité de prendre en compte le retard staturo-pondéral. Elle accorde également moins d'importance aux critères d'évaluation subjectifs (douleurs, bien-être général,...) que dans l'échelle CDAI tandis que les paramètres de laboratoire mesurant l'inflammation intestinale auront un poids plus important.

3 Evaluations économiques

3.1 Introduction

Les évaluations économiques concernent la population ciblée de l'anticorps monoclonal développé et sont spécifiques de chaque pays. Les études pharmaco-économiques sont en effet obligatoires pour certains pays dans les procédures d'accès au marché comme au Royaume-Uni par exemple. Elles ne sont pas obligatoires en France, mais peuvent cependant être utiles lors des évaluations réalisées par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et pourront être prises en compte lors de l'attribution du prix du médicament.

Les évaluations économiques comprennent :

- les études descriptives du coût de la maladie,
- les études pharmaco-économiques : étude coût-utilité.

3.2 Etudes du coût de la maladie

3.2.1 Introduction

Les études du coût de la maladie ont pour objectifs :

- d'identifier l'impact social et économique de la MC grâce à deux indicateurs :
 - o le poids épidémiologique (Burden of Disease studies BOD)
 - o le coût global (Cost of Illness studies COI)
- De mettre en évidence les paramètres sensibles de coût de prise en charge.

Les études du coût de la maladie servent de base pour la réalisation des études pharmaco-économiques.

La MC est une maladie chronique pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement curatif. Les patients atteints de la MC doivent composer avec les symptômes de la maladie qui peuvent être légers pendant les phases de rémission, mais qui s'exacerbent lors des poussées. A un instant donné, 75 à 90 % des patients atteints de la MC se trouvent en

période de rémission (56). Les patients atteints de la MC sont des patients jeunes qui doivent prendre un traitement de façon chronique.

Selon une étude canadienne sur les MICI, 9% des personnes atteintes de la MC présentent des symptômes graves (57).

La gravité de la maladie est un facteur important dans l'évaluation des coûts de la maladie car elle influe de façon considérable les coûts médicaux. Certaines études ont montré que la minorité des patients présentant les symptômes les plus graves sont responsables de la majorité des coûts médicaux directs (58,59, 60, 61,62).

Le génotype et le phénotype de la MC influencent également les coûts de la maladie (63).

Une étude européenne présentant une cohorte de 418 patients a permis d'évaluer les coûts médicaux par patient et par an selon le phénotype de la MC (64). Les coûts totaux directs médicaux par an et par patient s'élèvent à 1690 € pour les formes non sténosées non perforantes et jusqu'à plus de 3350 € pour les formes perforantes associées à des fistules péri-anales. Les coûts médicaux sont similaires selon la localisation de la maladie (iléale, jéjunale ou au niveau du côlon).

Par ailleurs, les patients porteurs de la mutation génétique NOD2/CARD15 sont ceux pour lesquels les coûts médicaux directs sont les plus élevés en raison des hospitalisations prolongées et des actes de chirurgie (65).

La MC est une maladie inflammatoire chronique qui entraîne des perturbations cliniques, sociales et émotionnelles chez les personnes atteintes. La qualité de vie des patients est réduite.

Pour mener une étude du coût de la maladie, il faut tout d'abord différencier les types de coûts qui sont imputés à la maladie. Les trois types de coûts sont présentés et détaillés dans le tableau 5.

Tableau 5: Les différents types de coûts d'une maladie

Coûts directs		Coûts indirects	Coûts intangibles
Médicaux	Non médicaux		
-Consultations	-Transports	-Absentéisme	-Stress
-Médicaments	-Aide à domicile	-Arrêts de travail répétés	-Anxiété pour le patient et/ou sa famille
-Temps infirmier	-Logement de la famille (pour les enfants atteints de MC)	-Inaptitude au travail	-Douleur
-Frais de diagnostic		-Départ en retraite anticipée	-Souffrance psychologique
-Autre prise en charge		-Décès prématurés dus aux complications (cancer colorectal par exemple)	-Perte de l'estime de soi
-Effets indésirables	-Ticket modérateur	-Absentéisme au travail de l'entourage	

Les coûts directs médicaux, les coûts indirects ainsi que les coûts intangibles vont être abordés pour les pays suivants : Italie, Etats-Unis, Canada et Australie. Pour ces quatre pays les données d'épidémiologie témoignent d'une prévalence importante de la MC (9,11, 14, 45,46) Cependant, en l'absence d'études pharmaco-économiques disponibles en France, le coût de la MC en France ne sera malheureusement pas abordé ici.

3.2.2 Les caractéristiques des études du coût de la maladie

Les caractéristiques principales des études sont résumées ci-dessous. Les détails des coûts imputés à la maladie seront détaillés dans les parties respectives.

Etude du coût de la maladie en Italie

Les caractéristiques de l'étude de coût de la MC en Italie réalisée entre 2006 et 2010 sont résumées dans le tableau 6 (5).

Tableau 6: Caractéristiques de l'étude coût de la MC réalisée entre 2006 et 2010 en Italie (5)

Type d'étude	Etude prospective observationnelle
Localisation	Italie, étude multicentrique (25 centres)
Nombre de patients	162
Objectifs	Evaluer les coûts directs et indirects ainsi que la qualité de vie des patients atteints de la MC en Italie
Perspective	Payeur : système de santé national et société
Horizon temporel	24 mois
Population analysée	Patients de 18 à 70 atteints d'une forme active de MC avec un score CDAI \geq 150 et diagnostiquée depuis au moins 6 mois
Evaluation des coûts directs médicaux	Consultations de médecins généralistes, médecins spécialistes, traitements médicamenteux (localisés, systémiques, biologiques..), moyens de diagnostic, examens, analyses biologiques, mesures d'urgences et hospitalisation
Evaluation des coûts directs, non médicaux	Transport, assistance à domicile
Evaluation des coûts indirects	Perte de productivité : départ précoce du travail, arrêts .maladie. Il est établi qu'un jour de travail perdu équivaut à une perte de 98,44 € (66)
Evaluation de la qualité de vie	Questionnaire de qualité de vie EuroQoL (EQ-5D™) : mobilité, bien-être, activité quotidienne, douleur/inconfort, anxiété/dépression

Cette étude a la particularité de prendre en compte les coûts directs et indirects mais également la qualité de vie des patients atteints de la MC. Ceci est très important compte tenu des conséquences importantes de la maladie sur la vie quotidienne des patients.

Etude du coût de la maladie aux Etats-Unis

Cette étude de coût de la MC réalisée entre janvier 2003 et décembre 2004 relate uniquement des coûts directs médicaux (tableau 7) (67).

Tableau 7: Caractéristiques de l'étude coût de la MC réalisée en 2003-2004 aux Etats-Unis (67)

Type d'étude	Etude transversale rétrospective
Provenance des données	PharMetrics Patient-Centric Database (IMS Health, Watertown, MA)
Localisation	Etats-Unis
Nombre de patients	9056
Objectifs	Evaluer les coûts directs médicaux de la MC aux Etats Unis, d'établir la distribution de ces coûts et leurs variations en fonction des caractéristiques sociodémographiques
Perspective	Payeur
Horizon temporel	Du 1 ^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2004
Population d'analyse	Patients de moins de 65 ans atteints de la MC, ayant eu au minimum 3 contacts médicaux durant l'année et disposant d'un traitement médicamenteux
Evaluation des coûts directs médicaux	<ul style="list-style-type: none"> - Coûts d'hospitalisation : admission et chirurgie - Coûts ambulatoire : consultations, endoscopies, radiologie, analyses de laboratoires - Coûts pharmaceutiques

Etude du coût de la maladie au Canada

Les données économiques relatives à la MC au Canada ne proviennent pas d'une seule étude mais d'un rapport annuel sur la MC écrit par la fondation Canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin (15).

Etude du coût de la maladie en Australie

Les données économiques relatives à la MC de l'Australie ne proviennent pas non plus d'une seule et même étude, mais d'une revue globale des coûts réalisée par l'Australian Institute of Health and Welfare en collaboration avec le National Centre for Health Program Evaluation for the Disease costs and Impact Study (46).

3.2.3 Les coûts directs médicaux

Le coût des médicaments

La MC est une maladie chronique. Les patients doivent suivre un traitement médicamenteux tout au long de leur vie, aussi bien lors des phases de rémission que lors des poussées. Lors des poussées, les patients doivent prendre davantage de médicaments afin d'atténuer les symptômes, d'empêcher les complications et de favoriser la rémission.

Les traitements biologiques par anticorps anti-TNF α , sont venus bouleverser la prise en charge thérapeutique des patients ainsi que l'évaluation des coûts des traitements. Ces traitements biologiques sont indiqués pour les patients qui présentent des symptômes modérés à sévères et qui n'ont pas obtenu de réponse clinique favorable avec les traitements antérieurs (corticoïdes, immunosuppresseurs).

Ces médicaments biologiques sont beaucoup plus onéreux que les traitements classiques (corticostéroïdes, aminosalicylés).

Cependant ils sont efficaces et ont permis de réduire le nombre d'interventions chirurgicales

Les anticorps anti-intégrines sont également des médicaments biologiques. Le coût du traitement par ces anticorps sera également important compte tenu de la complexité du processus de fabrication et du caractère novateur du médicament.

Hospitalisations, interventions chirurgicales, et consultations médicales

Les protocoles d'hospitalisation et d'interventions chirurgicales commencent à changer au fil du temps, ce qui entraîne une diminution des coûts liés aux hospitalisations. Les taux d'interventions chirurgicales sont à la baisse, ce qui provoque une diminution du nombre d'hospitalisations (68).

Les coûts médicaux directs en Italie entre 2006 et 2010

Les coûts médicaux directs totaux par patient atteint de la MC sur la durée d'analyse de 24 mois s'élèvent à 31 043,40 €. Les coûts directs médicaux représentent 76,3 % des coûts estimés de la MC, soit 23 677,50 € pour 24 mois et par patient (figure 10) (5).

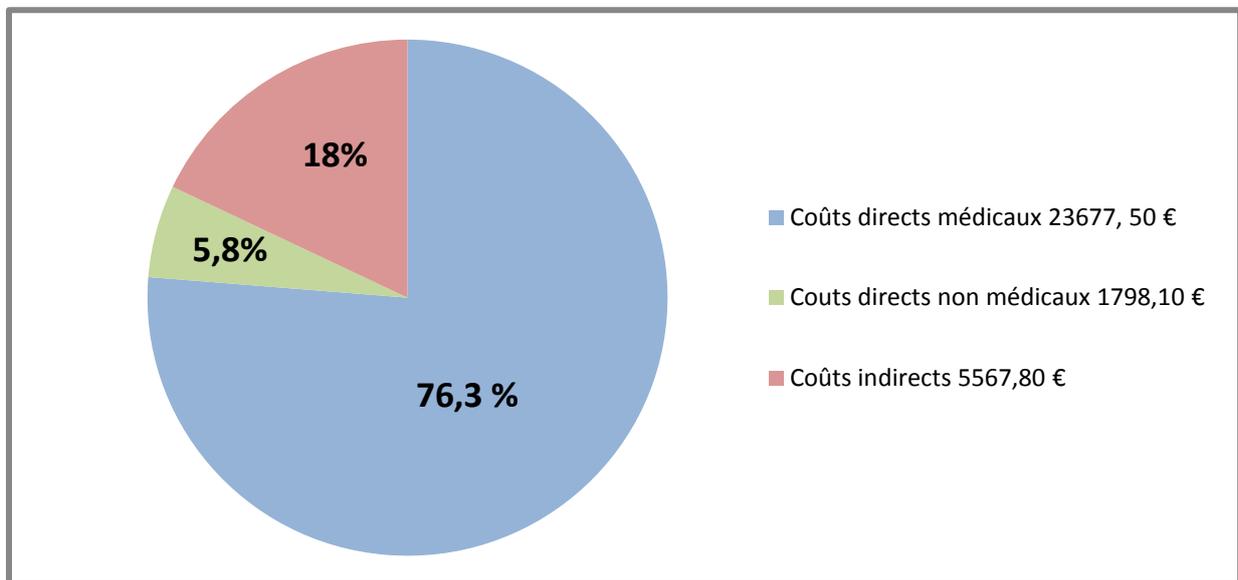


Figure 10: Répartition en € des coûts directs et indirects par patient atteint de la MC pendant les 24 mois de la durée d'analyse d'une étude réalisée en Italie entre 2006 et 2010 (5)

Parmi les coûts directs médicaux, les traitements médicamenteux représentent le premier poste de dépense. Globalement, il faut noter que les traitements médicamenteux représentent 60,3 % du coût total de la MC soit environ 18 732 € par patient pour 24 mois de traitement (figure 11).

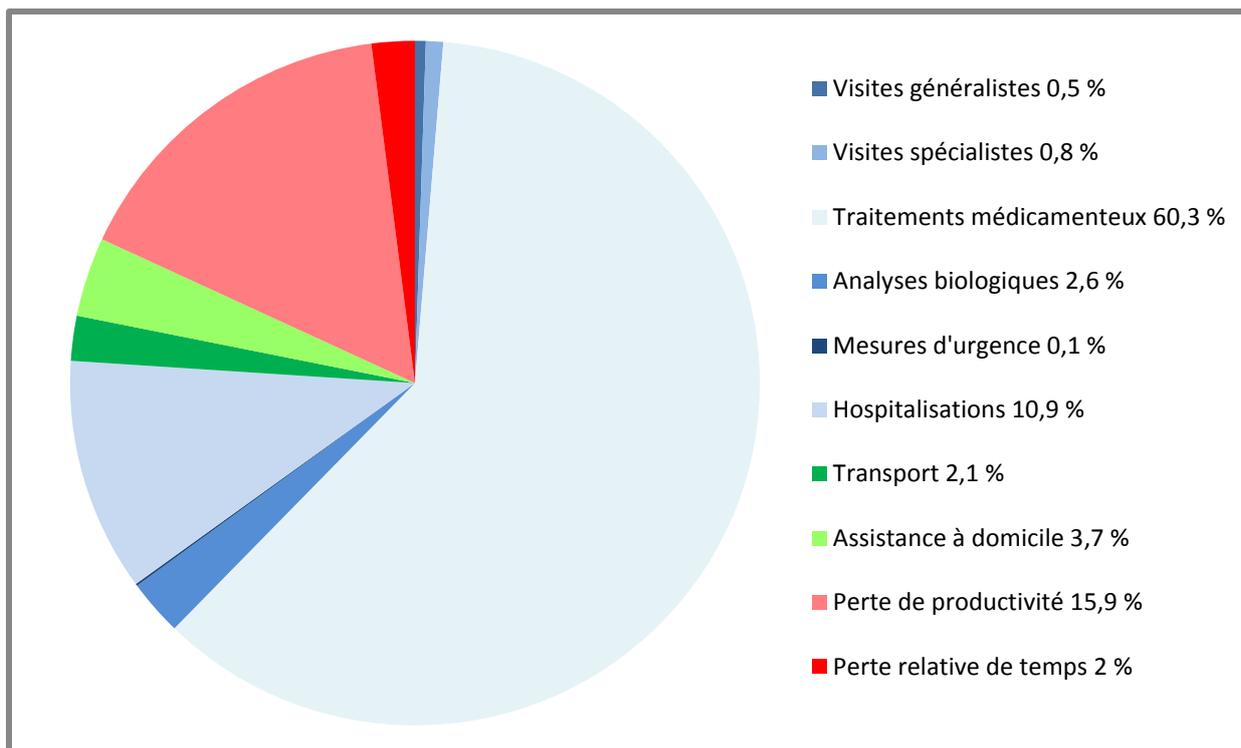


Figure 11 : Répartition détaillée en % des coûts totaux par patient sur les 24 mois de la durée de l'étude réalisée en Italie entre 2006 et 2010 (5)

En résumé pour une année les coûts directs médicaux par patient en Italie s'élevèrent à 11838,75 € et se répartissent en :

- Coûts des traitements médicamenteux : 9366 €, soit 79 %.
- Coûts des hospitalisations : 2472 € soit 21 %.

Les coûts médicaux directs aux Etats-Unis en 2003-2004

Entre 2003 et 2004 les coûts directs médicaux par patient et par an s'élevèrent à 8 265 \$ (67). Les traitements médicamenteux représentent 35 % de ces coûts directs soit environ 2900 \$ par an (Figure 12).

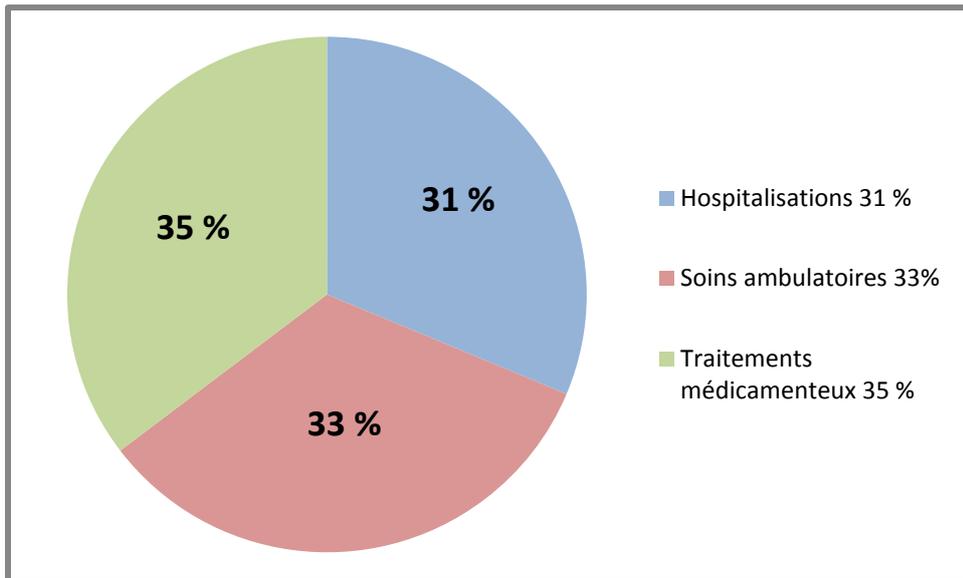


Figure 12: Répartition des coûts directs médicaux de la maladie de Crohn aux Etats-Unis (67)

Parmi les coûts d'hospitalisations, 12,4% sont liés à des actes de chirurgie.

Il existe une différence des coûts médicaux directs moyens totaux en fonction d'un facteur démographique, celui de l'âge. En effet les coûts directs médicaux apparaissent plus élevés chez les enfants de moins de 20 ans que dans le reste de la population atteinte de la MC (Figure 13).

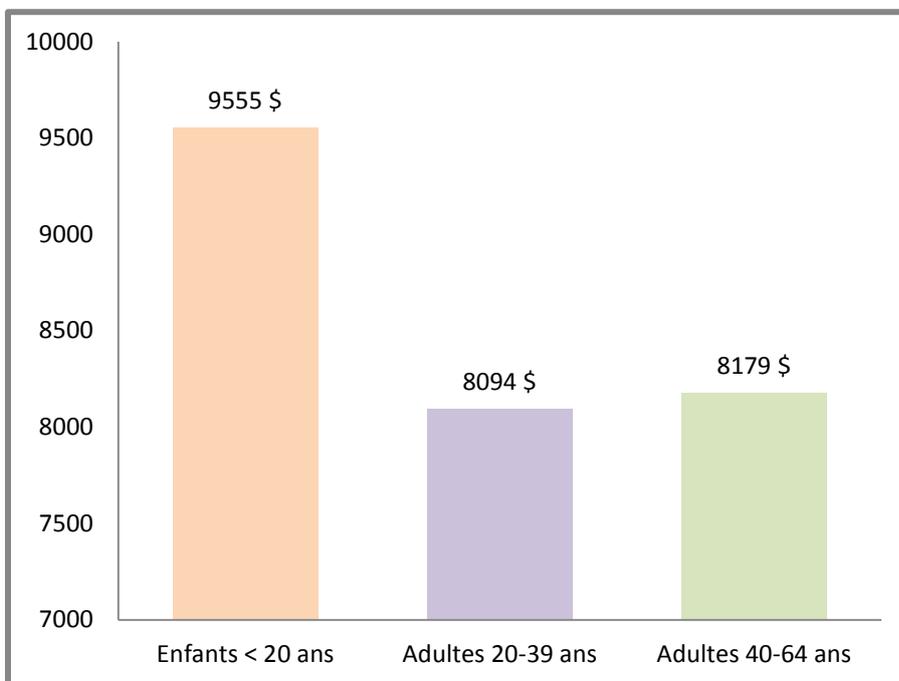


Figure 13: Différence des coûts directs médicaux totaux de la MC selon l'âge aux Etats-Unis (67)

Cette différence de coûts en fonction de l'âge pourrait s'expliquer par une augmentation des coûts liés à la prise en charge hospitalière pédiatrique. Il n'y a pas de différence de coûts en fonction des autres facteurs démographiques étudiés : le genre et la localisation géographique des patients au sein des Etats-Unis.

Les coûts médicaux directs au Canada entre 2005 et 2006

Une étude canadienne, réalisée entre 2005 et 2006 dans l'état du Manitoba, a permis d'établir les coûts directs médicaux des patients atteints de la MC (69,70). Les coûts annuels des hospitalisations, des interventions chirurgicales et des consultations médicales ont été passés en revue. Les coûts directs médicaux moyens attribués chaque année à un patient atteint de la MC s'élèvent au Canada à 4 721 \$.

Les coûts attribués uniquement aux frais d'hospitalisation, d'interventions chirurgicales et de consultations sont de 2 521 \$ dont 67 % étaient imputables aux hospitalisations, 22 % aux consultations médicales et 11% aux soins ambulatoires.

Les coûts médicamenteux au Canada s'élèvent en moyenne à 2200 \$ par année et par patient.

Les coûts médicaux directs en Australie en 2005

En 2005, les coûts directs médicaux ont été estimés à 33,9 millions de dollars australiens, ce qui équivaut à un coût de 1 210 \$ par an et par patient pour environ 28 000 patients atteints de la MC en Australie. Le coût des médicaments représente 23 % des coûts directs médicaux, soit environ 278 \$ AUD (46).

Comparaison des coûts directs médicaux

Le tableau 8 établit une comparaison des coûts directs médicaux des quatre pays étudiés.

Tableau 8: Comparaison des coûts directs médicaux de la MC par an et par patient

Pays	Coûts des médicaments	Autres coûts médicaux (hospitalisation...)	Total des coûts directs médicaux
Canada	2200 \$ CAD	2521 \$ CAD	4721 \$ CAD= 3210 €
Italie	9366 €	2472 €	11 838 €
Etats-Unis	2900 \$ USD	5365 \$ USD	8265 \$ USD = 6174 €
Australie	278,3 \$ AUD		1210 \$ AUD = 838 €

Les coûts directs médicaux sont très différents d'un pays à l'autre. La différence la plus importante apparaît pour le coût des médicaments, où il est trois fois plus élevé en Italie qu'en Amérique du Nord. Le coût des médicaments en Australie apparaît extrêmement faible, ceci pourrait s'expliquer par une moindre utilisation des traitements biologiques qui sont plus coûteux que les traitements conventionnels.

3.2.4 Les coûts directs non médicaux

Les coûts directs non médicaux sont seulement abordés dans l'étude concernant l'Italie (5). Ces coûts s'élèvent à 900 € par année et par patient et correspondent à l'assistance pouvant être nécessaire au domicile des patients et au transport des patients à des fins médicales.

3.2.5 Les coûts indirects

Les coûts indirects sont les coûts pris en charge par la société. Les coûts indirects les plus importants sont associés à la perte de productivité qui correspond à l'absentéisme au travail, qu'il s'agisse d'absences de courte durée ou de longue durée. Les décès prématurés représentent également une des principales causes de perte de productivité.

Les patients atteints de la MC, doivent s'absenter de leur lieu de travail lors de la survenue de poussées. Les personnes présentant une MC plus sévère doivent parfois réduire leur nombre d'heures de travail ou même cesser de travailler.

Les jours de travail perdus à court terme sont dus aux consultations médicales, aux hospitalisations ainsi qu'aux absences dues aux phénomènes de poussées.

Les causes de jours de travail perdus à long terme sont l'absentéisme prolongé en raison de l'invalidité, la réduction prolongée des heures de travail, les départs prématurés à la retraite et enfin les décès prématurés.

Retraites prématurées

Une étude suédoise a évalué la survenue des retraites prématurées chez les personnes atteintes de la MC (71). L'étude des registres nationaux des services sociaux a permis de déterminer qu'environ 1% des personnes atteintes de la MC bénéficiaient de pensions de retraites anticipées.

La mortalité prématurée

La mortalité prématurée par la MC peut entraîner, selon un point de vue strictement économique, une perte de productivité pour la société.

Au Canada, entre les années 2004 et 2008, en moyenne 85 décès ont été attribués à la MC, dont 30 de ces décès sont survenus chez des personnes âgées de moins de 65 ans, l'âge de la retraite généralement admis (72).

Compte tenu du taux d'emploi des patients atteints de la MC au Canada estimé à 60 %, il y aurait donc 18 décès par année chez les personnes atteintes de la MC et occupant un emploi. L'âge moyen des patients décédant de façon prématurée est de 49 ans. La perte de productivité est estimée à 523 000 \$ par personne, ce qui représente 9,4 millions \$ canadiens pour les 18 décès prématurés chaque année (15).

Les coûts indirects en Italie

L'étude italienne, dont nous avons déjà parlé aux paragraphes 5.2.2 et 5.2.3, a évalué les coûts indirects par le nombre de jours de travail perdus en raison d'un départ précoce du travail ou des arrêts maladies (5). Cela équivaut aux jours perdus à court terme. Une journée de travail perdue équivaut en Italie à une perte de 98,44 €.

En Italie, les coûts indirects par an et par patient dus à la MC sont estimés à 2783 €.

Les coûts indirects au Canada entre 2005 et 2006

Les coûts indirects sont plus élevés que les coûts médicaux directs et s'établissent à 868 millions \$ CAD.

Au Canada 43% des personnes atteintes de MC occupant un emploi ont dû s'absenter en raison de leur maladie. Le nombre de jours de travail perdus a été estimé à 7,2 jours par année et par patient.

Les coûts indirects en Australie

Les coûts indirects de la MC en Australie en 2005 représentaient plus de la moitié des coûts financiers. La perte de productivité liée à la MC est estimée à un montant de 128,8 millions de dollars australiens. Ces coûts sont divisés de la façon suivante :

- les retraites prématurées et les arrêts de travail à long terme ont conduit à une perte financière de 94,3 millions de dollars AUD.

- le coût de l'absentéisme au travail (arrêts de travail à court terme) a été évalué à 24,3 millions de dollars AUD. En moyenne, chaque patient atteint de la MC doit prendre 7 jours de congés par an en raison de sa maladie.
- le coût des décès prématurés a été évalué de façon conjointe avec la rectocolite hémorragique. Les décès prématurés des patients atteints de maladies inflammatoires intestinales entraînent un coût de 10,2 millions de dollars AUD.

3.2.6 Coûts non financiers intangibles

Les coûts intangibles non financiers sont les coûts reliés à la diminution de la qualité de vie et du bien-être des patients. Différentes méthodes peuvent être utilisées pour quantifier la diminution de la qualité de vie en terme monétaire.

Evaluation de la qualité de vie

La qualité de vie peut être mesurée à l'aide de questionnaires qui permettent au patient de décrire son état de santé et son état psychologique actuel.

Il existe 3 types de questionnaires sur la qualité de vie : les questionnaires propres à la maladie, les questionnaires génériques et les questionnaires utilitaires.

Le questionnaire le plus couramment utilisé pour l'étude de la qualité de vie chez les patients atteints de la MC est le questionnaire IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). L'IBDQ comporte 32 questions couvrant 4 domaines : les symptômes digestifs, les signes systémiques, l'état émotionnel et le retentissement sur la vie sociale.

Coût de la maladie et qualité de vie en Italie selon l'étude réalisée entre 2006 et 2010 (5)

Entre 2006 et 2010, la qualité de vie des patients a été évaluée grâce au questionnaire EQ-5D et permet d'obtenir une mesure comprise entre 0 et 1. Une valeur de 0 correspond au décès tandis qu'une valeur de 1 correspond à un état de parfaite santé. La qualité de vie moyenne au début de l'étude s'élevait à 0,558 (5). La valeur moyenne durant les 24 mois d'analyse était de 0,677. Une corrélation a été trouvée entre la qualité de vie et les coûts pour la société de la MC. En effet, pour les patients dont la qualité de vie est estimée entre 0 et 0,499, les coûts médicaux et non médicaux de la maladie sont augmentés de 6179 € par rapport aux patients ayant une qualité de vie estimée entre 0,5 et 1. Cette évaluation

économique ne correspond pas à proprement parler à des coûts intangibles, mais témoigne plutôt de l'évolution des coûts de la maladie en fonction de la qualité de vie des patients. Une qualité de vie altérée entraîne une augmentation des coûts. L'augmentation de ces coûts peut correspondre à des coûts d'hospitalisations plus importants en raison de l'aggravation de la MC, l'hospitalisation étant perçue comme une altération de la qualité de vie.

Coût de la maladie et qualité de vie en Australie

Le coût lié à la diminution de la qualité de vie des patients atteints de la MC, en 2005, en Australie, est estimé à 1,2 milliard de dollars (46).

Ce coût a pu être calculé de la manière suivante. En 2005, la qualité de vie des patients australiens a été estimée par la mesure des DALYs (Disability Adjusted Life Years)

Les DALYs permettent de mesurer les années de vie perdues en raison d'une maladie, d'une incapacité ou d'un décès précoce. Un DALY d'une valeur de 0 correspond à une année dans un état de santé parfait, tandis qu'un DALY de 1 correspond à la mort. Les DALYs ont été estimés, chez les patients atteints de la MC, lors de l'année 2005, à 7211. C'est-à-dire qu'en Australie plus de 7000 années de vie ont été perdues en raison de la diminution de la qualité de vie due à la MC.

Cette valeur a ensuite été multipliée par la valeur d'une année de vie, notée VLY (Valued Life Year) Cette valeur est estimée en Australie à 162 561 \$ australiens.

La MC est une maladie chronique entraînant des coûts directs, indirects et intangibles importants. C'est pourquoi il s'avère urgent de mettre à la disposition des patients un traitement permettant d'améliorer leur qualité de vie afin de leur garantir un bien-être social et professionnel.

3.3 Etudes pharmaco-économiques

3.3.1 Introduction

Les études pharmaco-économiques s'inscrivent dans un contexte économique et social particulier. Les dépenses de santé augmentent de façon régulière dans les pays industrialisés en réponse à l'augmentation du besoin médical. Ceci s'explique par le vieillissement de la population et les progrès thérapeutiques. Cependant les ressources financières des Etats diminuent et en France le déficit de la Sécurité Sociale se creuse au fil des années.

C'est dans cette situation que les études pharmaco-économiques révèlent leur intérêt et sont désormais indispensables dans le processus d'accès au marché.

Ces études pharmaco-économiques permettent de différencier des stratégies thérapeutiques selon des critères d'efficacité et de coûts.

3.3.2 Typologie des études pharmaco-économiques

Il existe 4 types d'études pharmaco-économiques (tableau 9). Nous présenterons le type d'étude le plus adapté pour la MC.

Tableau 9: Les différents types d'études pharmaco-économiques pour comparer deux stratégies thérapeutiques médicamenteuses (73)

Type d'étude	Caractéristiques	Adapté pour MC et l'anticorps monoclonal
Minimisation de coûts	Efficacité équivalente des 2 stratégies thérapeutiques : ⇒ Déterminer quelle stratégie thérapeutique est la moins chère	Non adapté car il n'y a pas d'équivalence démontrée entre l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ et les stratégies thérapeutiques actuelles 
Coût-efficacité	Efficacité des stratégies thérapeutiques différente ou non/ ⇒ Evaluation d'une dimension unique ⇒ Mesure d'une unité simple (ex : nombre d'années de vie gagnées)	Non adapté car - ne prend pas en compte la qualité de vie qui est un facteur très important dans la MC. - Dimension unique non adaptée car absence d'excès de mortalité ou de complications avec une fréquence importante 
Coût-bénéfice	Efficacité des stratégies thérapeutiques différente ou non : ⇒ Evaluation d'une ou plusieurs dimensions ⇒ Mesures en unité monétaire (dépenses non engendrées, propension à payer)	-Bénéfice clinique exprimé en termes monétaires. -Inapproprié du point de vue de la société 
Coût-Utilité	Efficacité des stratégies thérapeutiques différente ou non: ⇒ Evaluation de plusieurs dimensions ⇒ Mesures en QALY* : nombre d'années de vie gagnées ajusté par la qualité de vie	-Adapté aux maladies chroniques, donc adapté à la MC -L'impact du médicament sur la qualité de vie des patients est un facteur primordial pour l'étude pharmaco-économique 

3.3.3 Réalisation d'une étude coût-utilité

Les études pharmaco-économiques réalisées en France doivent être construites selon les recommandations de la HAS, notamment de son guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS (74).

Nous proposons ici une étude pharmaco-économique coût-utilité. L'anticorps étudié sera l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ actuellement en développement en phase 2 dont nous rappelons les caractéristiques suivantes. Les caractéristiques du traitement comparateur envisagé sont également mentionnées (tableau 10).

Tableau 10: Caractéristiques des traitements comparés lors de l'évaluation économique de l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$

Caractéristiques	Remicade®, infliximab anticorps monoclonal Anti-TNF α	Anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$
Indication(s)	<p>- Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu, malgré un traitement approprié et bien conduit, à un corticoïde et un immunosuppresseur, ou chez lesquels un traitement par corticoïde et immunosuppresseur est contre-indiqué ou non toléré.</p> <p>- Traitement de la maladie de Crohn fistulisée chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel (comprenant antibiothérapie, drainage et thérapie immunosuppressive).</p>	Réduction des signes et des symptômes, induction et maintien de la réponse clinique chez des patients adultes ayant une maladie de Crohn active modérée à sévère et qui ont une réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance à une des thérapie conventionnelle ou à un inhibiteur du TNF α .
Voie d'administration	Voie intraveineuse	Voie sous-cutanée
Protocole d'administration sur une durée de 52 semaines	J0-S2-S6 puis toutes les 8 semaines	J1-S2-S4-S8 puis toutes les 8 semaines
Prix d'une unité de traitement par patient	482,60 € (75)	1000 € (estimé)

Compte tenu que le produit est obtenu par un procédé biotechnologique, de son auto administration par voie sous-cutanée et des prix des traitements présentant des caractéristiques similaires, nous pouvons estimer le prix de l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ à 1000 euros par unité de traitement, c'est-à-dire par injection.

Nous proposons de réaliser une étude coût-utilité rétrospective, dont la méthode est décrite dans le tableau 11, en s'appuyant sur les données qui seront obtenues à la suite des études de phase 3 à programmer.

Une étude pivot de phase 3 permettra de comparer l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ au traitement de référence sur le plan de la réponse clinique, (efficacité), mais

également sur l'amélioration de la qualité de vie. Le traitement comparateur utilisé sera le Remicade®, un anticorps monoclonal anti-TNF α .

L'anticorps anti-intégrine est administré par voie sous-cutanée ce qui permet une auto-administration par le patient à domicile après éducation thérapeutique. Ceci permet d'éviter des coûts liés à une hospitalisation de jour nécessaire pour une administration par voie intraveineuse.

Tableau 11: Méthode de l'étude coût-utilité de l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$

Caractéristiques de l'étude	Choix	Justifications/ commentaires
Méthode d'évaluation économique	Coût-utilité	Adaptée car chronicité de la MC
Perspective	Payeur	
Recueil des données	Données issues d'études cliniques européennes de phase III Anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ versus anti-TNF α (Remicade®) Etude rétrospective à programmer	Lors de l'étude de phase 3, les dispositifs nécessaires de mesure de l'utilité auront été mis en place auprès des patients Niveau de preuve primaire des données
Population d'analyse	Patients en phase d'induction ou d'entretien atteints d'une forme modérée à sévère de la MC N= 500	
Horizon temporel	52 semaines	Durée de l'étude
Système de classification des états de santé	Questionnaire de qualité de vie EQ-5D	Système validé et recommandé par la HAS
Mesure des utilités	Méthode échelle visuelle analogique	Evaluation de l'état de santé par le patient

Mesure des coûts médicaux directs

- Coût du traitement médicamenteux

Le coût du traitement médicamenteux peut être établi grâce au schéma d'administration de l'étude clinique de phase 3 à programmer. La revue des études cliniques actuellement réalisées impliquant les anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ permet d'envisager le schéma d'administration suivant: Jour1, Semaine 2, Semaine 4, Semaine 8 puis toutes les 8 semaines pour les 44 semaines restantes. Cela correspond à 9 administrations sur la durée totale de l'analyse (52 semaines). Le coût du traitement médicamenteux par patient traité par anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ s'élève à 9000 € par an.

Le schéma d'administration du Remicade[®] dans la MC est le suivant : Jour 1, Semaine 2 ; semaine 6 puis toutes les 8 semaines. Ceci correspond à 8 administrations sur la durée totale de l'analyse (76).

En tenant compte du coût d'une unité de traitement précédemment évoqué, le coût du traitement médicamenteux par patient traité par Remicade[®] s'élève à 3860,8 € par an.

- Coûts liés aux hospitalisations et au temps infirmier.

Remicade[®] est administré par perfusion. Ce mode d'administration nécessite une hospitalisation de jour des patients.

Le tarif d'une hospitalisation de jour est celui d'un hôpital universitaire français. Le centre hospitalier universitaire de Brest a été pris comme référence : le tarif d'une hospitalisation de jour est de 746,13 €. Un patient traité par Remicade[®] doit s'y rendre 8 fois au cours de l'année pour recevoir son traitement.

Les coûts médicaux hospitaliers par patient traité par Remicade[®] s'élèvent donc à 5969,04 €

L'administration de Remicade[®], réalisée en perfusion sur une durée de 1 à 2 heures nécessite la présence d'une infirmière pour la réalisation de l'acte et le suivi de la perfusion. De plus tous les patients doivent être surveillés pendant une à deux heures afin de détecter toute réaction suite à l'administration de Remicade[®] (76).

Le temps infirmier nécessaire à l'administration du Remicade[®] est donc estimé à 4 heures, soit 32 h accordées par patient pour la durée totale de l'analyse de 52 semaines.

Le coût horaire infirmier est de 16,61€ (77).

Sur la durée de l'analyse, 531,52 € sont alloués au temps infirmier, par patient traité par Remicade[®]

Soit un coût total lié à l'administration hospitalière par patient traité par Remicade sur les 52 semaines de la durée de l'analyse de : 6500,56 €.

Les patients traités par l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ ne reçoivent pas le traitement en secteur hospitalier, mais réalisent leur injection à domicile. Pour la première administration, une éducation thérapeutique d'une heure est réalisée par une infirmière. Le temps infirmier

consacré à un patient traité par anticorps anti-intégrine est de 1h par patient pour la durée totale de l'analyse. Le coût lié au temps infirmier par patient et pour 52 semaines est donc de 16,61 €

- Coût des effets indésirables

Au cours de l'étude clinique de phase 3 que nous avons imaginé les effets indésirables suivant ont été rapportés de façon très fréquente ($>1 / 10$) et fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) chez les patients traités par Remicade[®] et par anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ (tableau 12) (76,78).

Les données pour l'anticorps anti-intégrine sont celles du vedolizumab, dont les études cliniques pour l'enregistrement américain ont été achevées.

Tableau 12: Les effets indésirables fréquents et très fréquents des traitements par Remicade® et par anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab) (76,78)

Type d'affection	Effets indésirables fréquents et très fréquents du Remicade	Anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$
Infections	Infections virales telle que grippe, infection par le virus de l'herpès	Grippe, syndrome pseudo-grippeux, gastro-entérites
	Infections bactériennes (sepsis, cellulite, abcès)	-
Affections hématologiques et du système lymphatique :	Neutropénie, leucopénie, anémie, lymphadénopathie	Anémie, leucopénie
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques respiratoire	-
Affections psychiatriques	Dépression, insomnie	-
Affections du système nerveux	Céphalée, vertige, étourdissement, hypoesthésie, paresthésie	Céphalée, vertige
Affections oculaires	Conjonctivite	-
Affections cardiaques	Tachycardie, palpitations	Non rapporté
Affections vasculaires	Hypotension, hypertension	Non rapporté
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Infections des voies respiratoires, hautes, sinusites	Infections des voies respiratoires hautes, sinusites, naso-pharyngites
	Infection des voies respiratoires basses	Douleurs oro-pharyngées Bronchites
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, nausée, hémorragie gastro-intestinales, diarrhée, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, constipation	Douleur abdominale, nausée, diarrhée, vomissements
Affections hépatobiliaires	Fonction hépatique anormale, ALAT et ASAT	Enzymes hépatiques ALAT et ASAT élevées
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Apparition nouvelle ou aggravation de psoriasis, urticaire, éruption, prurit	éruption
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, myalgie, dorsalgie	Arthralgie, dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Infections du tractus urinaires	Infections du tractus urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions liées à la perfusion, douleur thoracique, fatigue, fièvre, réactions au site d'injection, frissons, œdème	Fatigue, fièvre

Les effets indésirables survenus lors de l'administration de Remicade[®] ou de l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab) seront considérés dans l'étude pharmaco-économique comme similaires. En effet, les types d'affections survenant à la suite de l'administration des deux médicaments sont similaires et leur fréquence d'apparition aussi. Compte tenu de cette ressemblance du profil de survenue des effets indésirables fréquents et très fréquents, les coûts liés aux effets indésirables ne seront pas inclus dans l'étude pharmaco-économique, car ils sont considérés comme similaires pour les deux produits.

Estimation des QALYs

Le QALY représente le nombre d'années de vie gagnées grâce au traitement utilisé par le patient, pondérées par la qualité de vie de ces années gagnées (où temps où le traitement apparaît comme efficace).

Dans ce système d'évaluation, la valeur 0 équivaut à la mort et un QALY de 1 équivaut à une année avec une santé parfaite.

La qualité de vie et l'état du patient sont mesurés grâce à l'utilisation du questionnaire EQ-5D qui permet de classer les états de santé. Ce questionnaire est validé et recommandé par la HAS (74).

Lorsque la qualité de vie du patient a été évaluée, l'utilité est déterminée par la méthode de l'échelle visuelle analogique. Cet instrument de mesure de l'utilité est une réglette de 10 cm.

Le point à 0 cm correspond à un état de mort et à un score d'utilité nul et le point à 10 cm correspond à un état en parfaite santé et au score d'utilité de 1.

Afin d'estimer au mieux l'utilité, comme la méthode de l'échelle visuelle analogique sous-estime la qualité de vie, le score d'utilité est pondéré par un coefficient obtenu en comparant la mesure de l'utilité et le score obtenu au questionnaire EQ-5D (79).

Les QALY peuvent ainsi être déterminés pour l'ensemble des patients à chaque visite prévue lors des études cliniques.

En l'absence d'études disponibles sur la qualité de vie des patients résistants aux traitements conventionnels et aux anticorps anti-TNF au sein d'une même étude clinique (infliximab comparé aux anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$), les valeurs de QALY seront estimées à partir

des données tirées de la littérature pour l'infliximab et estimées de façon empirique pour l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$.

Une étude a estimé une valeur moyenne d'utilité de 0,61 grâce à la méthode de l'échelle visuelle analogique chez des patients présentant une MC résistante (score CDAI > 150) aux traitements conventionnels (79). Nous estimerons que la qualité de vie d'un patient résistant aux traitements conventionnels est équivalente à la qualité de vie d'un patient résistant aux anticorps anti-TNF α .

Une étude de coût-utilité, réalisée chez des patients résistant aux thérapies conventionnelles (corticoïdes et immunosuppresseurs), avec un horizon temporel correspondant à la durée de vie du patient, a estimé l'utilité de l'infliximab à 0,761 (80).

La valeur de QALY obtenue grâce à l'introduction d'un nouveau traitement permettant de pallier une résistance permet de proposer une valeur de QALYs similaire pour les patients traités par l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$.

Cependant, compte tenu du mécanisme d'action innovant de l'anticorps et de l'auto-administration par voie sous-cutanée, la qualité de vie des patients sera probablement améliorée. On peut espérer atteindre une valeur moyenne d'utilité de 0,8 QALY.

En résumé, la valeur moyenne d'utilité pour les patients traités par infliximab est de 0,61 QALY, et la valeur moyenne pour les patients traités par l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ est de 0,8.

A la suite de cette analyse, nous pouvons effectuer le calcul du rapport coût-utilité ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) exprimé en € par QALY.

Coût médicaux directs du traitement par Remicade[®] pour 52 semaines = Coût du traitement médicamenteux + coûts liés à l'hospitalisation et au temps infirmier = 3860,8 + 5969,04 + 531,52 = **10 361,36 €**

Coût médicaux directs du traitement par anticorps anti intégrine $\alpha 4\beta 7$ pour 52 semaines : = Coût du traitement médicamenteux + coûts liés au temps infirmier = **9016,61 €**

Nous pouvons donc calculer le coût incrémental et l'utilité incrémentale :

- $\text{Coût incrémental} = \text{Coût}_{\text{anticorps anti-intégrine}} - \text{Coût}_{\text{Remicade}}^{\circledR}$

$\text{Coût incrémental} = 9016,61 - 10\,361,36 = 1\,344,75$

- $\text{Utilité incrémentale} = \text{QALY}_{\text{anticorps anti-intégrine}} - \text{QALY}_{\text{Remicade}}^{\circledR}$

$\text{Utilité incrémentale} : 0,8 - 0,61 = 0,19$

⇒ **ICER = Coût incrémental / Utilité incrémentale**

$\text{ICER} = 1344,75 / 0,151 = 8905,63 \text{ € par QALY}$

Le coût du traitement par anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ est plus faible que celui par Remicade[®]. De plus les patients traités par l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ présentent une qualité de vie supérieure à ceux traités par le Remicade[®]. L'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ représenterait donc un traitement considéré comme coût-utile.

L'ICER calculé permet de relier le coût et l'efficacité clinique. D'après l'étude réalisée, la société devra déboursier 8905,63 € pour qu'un patient atteint de la MC traité par l'anticorps anti intégrine $\alpha 4\beta 7$ puisse bénéficier d'une année de vie avec un QALY d'une valeur de 1.

La variable la plus importante intervenant dans cette étude pharmaco-économique est le coût du traitement en lui-même.

Après obtention des premiers résultats, une modélisation de l'étude coût-utilité sera réalisée en raison du faible horizon temporel utilisé. Il est préférable de réaliser cette modélisation afin de connaître l'impact économique à long terme de l'anticorps monoclonal anti- intégrine $\alpha 4\beta 7$. Il faudra avoir recours pour cela au modèle de Markov (74).

4. L'accès au marché en France : demande de prix et de remboursement

4.1 Introduction

Après avoir obtenu une AMM délivrée par la Commission Européenne après avis du CHMP, l'anticorps que nous proposons de commercialiser devra, en France, faire l'objet d'une évaluation économique. Le laboratoire devra effectuer auprès des instances concernées une demande de prix et de remboursement en vue de la commercialisation du médicament.

Il devrait également avoir un statut de prescription spéciale avec une prescription initiale est hospitalière et limitée aux médecins gastro-entérologues et médecins internistes. Pour la suite du traitement, il pourra être prescrit en ville par les spécialistes concernés. Il faudra que le médicament soit inscrit sur les listes adéquates.

Le laboratoire devra déposer un dossier pour une évaluation médico-économique car, comme nous le verrons au paragraphe 6.3, nous proposons de revendiquer une ASMR de niveau II. De plus, le médicament est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie (chiffre d'affaires attendu lors de la 2^{ème} année de commercialisation pleine > 20 M€. (81).

Le processus général d'accès au marché en France est décrit dans la figure 14.

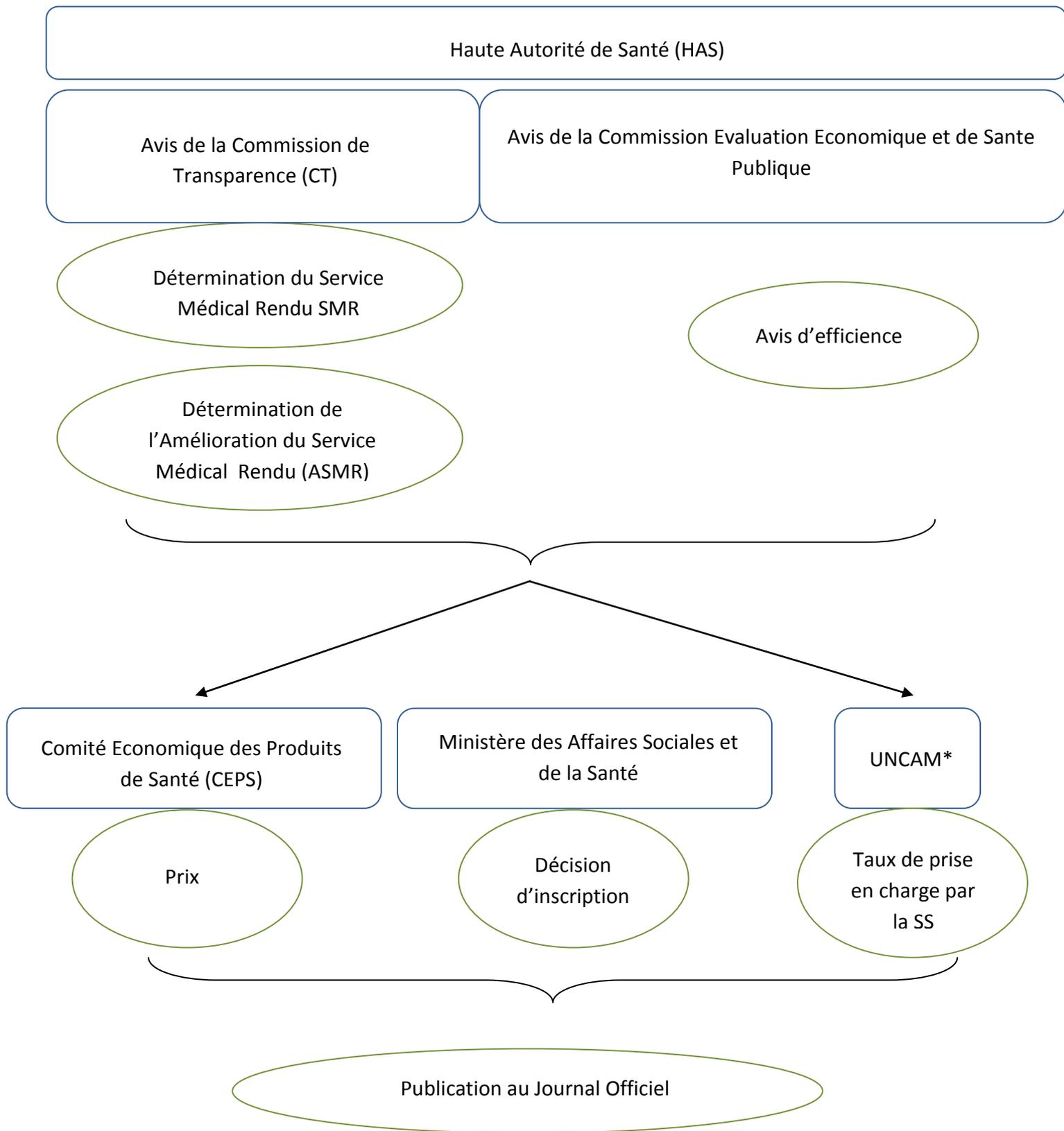


Figure 14: Processus général d'accès au remboursement en France

*Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Le laboratoire soumettra un dossier médico-économique à la Commission de la Transparence qui est une commission spécialisée de la Haute Autorité de Santé (HAS). La Commission de la Transparence a pour mission d'évaluer l'intérêt du médicament à deux niveaux : le Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu. Un avis d'efficience sera émis par une seconde commission spécialisée, la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP).

La demande sera constituée de deux dossiers, un dossier technique destiné à la Commission de la Transparence et un dossier économique destiné à la CEESP.

Obtenir le SMR souhaité nécessite un positionnement stratégique de la part du laboratoire qu'il devra définir le plus précocement possible lors du développement du médicament. En effet la qualité des études cliniques a une importance majeure dans l'attribution du SMR et de l'ASMR (82).

Les études présentées dans le dossier seront celles du dossier d'enregistrement auxquelles seront adjointes les données permettant d'estimer la population cible française, les études coût de la maladie et de coût-utilité. Les études qui seront présentées dans le dossier doivent avoir une méthodologie validée, c'est-à-dire être randomisée, contrôlée, en double aveugle, et dans la mesure du possible contre un traitement comparateur. Si certaines études cliniques étaient présentées contre un placebo, le laboratoire fera ressortir de l'analyse des résultats la réponse clinique observée et les arguments qui étayent la demande d'ASMR. Pour les études cliniques contre traitement comparateur, le choix du comparateur devra être justifié et la quantité des effets obtenus par rapport au comparateur sera présentée.

Le critère de jugement principal des études cliniques devra être un critère de morbi-mortalité : le critère d'efficacité primaire sera un score de l'échelle CDAI \leq 150 à la semaine 8 pour évaluer l'induction de la rémission clinique et un score de CDAI \leq 150 à la semaine 52 pour étudier le maintien de la rémission clinique.

Justification du choix du comparateur

L'indication souhaitée pour le médicament est « la réduction des signes et des symptômes, induction et le maintien de la réponse clinique chez des patients adultes avec une MC active

modérée à sévère et qui ont une réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance à une des thérapies conventionnelle ou à un inhibiteur du TNF α ».

IL faudra donc comparer l'anticorps en développement au traitement de dernière ligne actuellement indiqué dans la MC active modérée à sévère c'est-à-dire aux anticorps anti-TNF α .

Les anticorps anti-TNF α actuellement indiqués dans la MC sont :

-L'infliximab (Remicade®) qui est indiqué chez les patients adultes souffrant de MC active modérée à sévère et n'ayant pas répondu à un traitement approprié aux corticoïdes et/ou immunosuppresseurs ou chez qui ces traitements sont contre-indiqués. Il est également indiqué dans la MC active fistulisée et chez les enfants de 6 à 18 ans. Il est administré par voie intraveineuse.

-l'adalimumab (Humira®) qui est indiqué dans le traitement de la MC active modérée à sévère chez les patients adultes n'ayant pas répondu à un traitement approprié par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. Il est administré par voie sous-cutanée.

Plusieurs laboratoires développent en ce moment des anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ avec le même mécanisme d'action. S'il existe un délai conséquent entre la mise sur le marché du premier anticorps par un laboratoire, le laboratoire qui mène le développement le plus retardé devra prendre comme comparateur au médicament déjà mis sur le marché et démontrer la supériorité de son médicament pour espérer obtenir un prix plus important. Le fait d'arriver le plus tôt possible sur le marché est donc un facteur crucial de réussite de la stratégie de développement d'un médicament comme l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$.

4.2 Détermination du Service Médical Rendu de l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$

C'est sur la base de ces études que la commission de la transparence appréciera le SMR du médicament (74) :

- de la nature de l'affection traitée, notamment son degré de gravité,
- du niveau d'efficacité et du rapport bénéfices/risques du médicament,
- des alternatives thérapeutiques existantes et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique,
- l'intérêt pour la santé publique (ISP).

L'intérêt de santé publique ou ISP est un paramètre important dans la détermination du SMR.

L'évaluation de l'ISP cherche à quantifier l'importance du service que le nouveau médicament peut rendre à une population donnée, en prenant en compte le meilleur traitement disponible dans cette population. A l'inverse de l'AMM qui est octroyée sur la base de données évaluant le bénéfice dans une population limitée, qui est celle étudiée lors des essais cliniques, l'ISP évalue l'effet attendu du médicament à l'échelle d'une population générale, dans la vie réelle.

Il prend en considération les critères suivants :

- la mortalité ou la morbidité (ou qualité de vie) évitables ou évitées grâce au médicament,
- les modalités de repérage de la population à atteindre ou réellement traitée,
- l'impact du médicament sur le système de santé.

L'efficacité de l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ sera démontrée au cours des études cliniques chez des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la MC et ayant une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à une des thérapies conventionnelles ou à un inhibiteur du TNF α .

Le rapport bénéfice/ risque devra être jugé satisfaisant en vue de la délivrance d'une AMM.

Pour évaluer la gravité de l'affection, la commission de la transparence prendra en compte son caractère mortel en l'absence de traitement, le fait qu'elle puisse entraîner un handicap ou une diminution marquée de la qualité de vie mesurée en QALY.

La MC est une maladie chronique qui entraîne une diminution significative de la qualité de vie car les co-morbidités sont importantes (notamment les cancers colorectaux) et qui peut être très invalidante pour le patient en l'absence de traitement efficace.

Un nouvel anticorps monoclonal répondrait à un besoin thérapeutique important. En effet de nombreux patients se retrouvent en échec de traitement mais nécessitent néanmoins une prise en charge médicamenteuse. Un produit avec un mécanisme d'action innovant, ciblé et susceptible d'être utilisé chez les patients après épuisement des diverses lignes de traitement est un candidat pour répondre à ce besoin thérapeutique.

A l'issue de son évaluation, la commission de la transparence émet un avis et attribue un niveau de SMR qui peut être important, modéré, faible mais justifiant cependant le remboursement ou insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité.

Toutes les considérations évoquées ci-dessus devraient permettre de revendiquer **un SMR important** pour le nouvel anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$.

4.3 Détermination de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

L'ASMR permet une évaluation de l'anticorps monoclonal par rapport à la stratégie médicamenteuse existante pour la MC. Elle correspond au progrès thérapeutique apporté par le médicament.

L'ASMR est appréciée indication par indication et en fonction de sous-groupes de patients susceptibles de bénéficier le plus de l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$, c'est-à-dire les patients en échec de l'une des thérapies conventionnelles ou d'un traitement par anti-TNF α .

L'ASMR comprend 5 niveaux :

- ASMR I, majeure,

-ASMR II, importante,

-ASMR III, modeste,

-ASMR IV, mineure,

-ASMR V, inexistante, ce qui signifie une absence de progrès thérapeutique.

L'anticorps développé sera comparé aux autres traitements biologiques actuellement utilisés dans la prise en charge de la MC comme Remicade[®] et Humira[®] de la classe des anti-TNF α . En comparaison à ces traitements anti-TNF α , l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ permet une amélioration du service médical rendu car il est indiqué chez les patients qui ne répondent pas à ces traitements et qui se trouvent par conséquent en situation d'échec thérapeutique.

Pour ces raisons, nous proposons de revendiquer une **ASMR II** qui reflétera une amélioration importante du service médical rendu.

Si l'ASMR obtenue est supérieure au niveau V, le prix peut être supérieur à celui du comparateur, ce qui devrait être le cas ici.

Le niveau de l'ASMR obtenue dépendra aussi de la place d'arrivée sur le marché de cet anticorps par rapport à d'autres médicaments avec le même mécanisme d'action. L'Entyvio[®] (vedolizumab) qui est un anticorps humanisé dirigé contre les anti-intégrines $\alpha 4\beta 7$ a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 20 mai 2014 et en Europe le 22 mai 2014. Toutefois, il n'est pas encore commercialisé. Il est probable que cela porte préjudice au laboratoire pour l'obtention de l'ASMR souhaitée.

Le dossier technique qui sera soumis à la Commission de la transparence contiendra les caractéristiques intrinsèques du médicament, les médicaments en comparaison selon la classification ATC L04AA33 (immunosuppresseur sélectif), une analyse des données cliniques, une justification du SMR, un niveau d'ASMR revendiqué, une définition et une estimation de la population cible et une preuve de l'adéquation du conditionnement à la posologie et à la durée de traitement selon l'AMM.

La figure 15 présente les niveaux de prix et de remboursement en fonction du SMR et de l'ASMR obtenus.

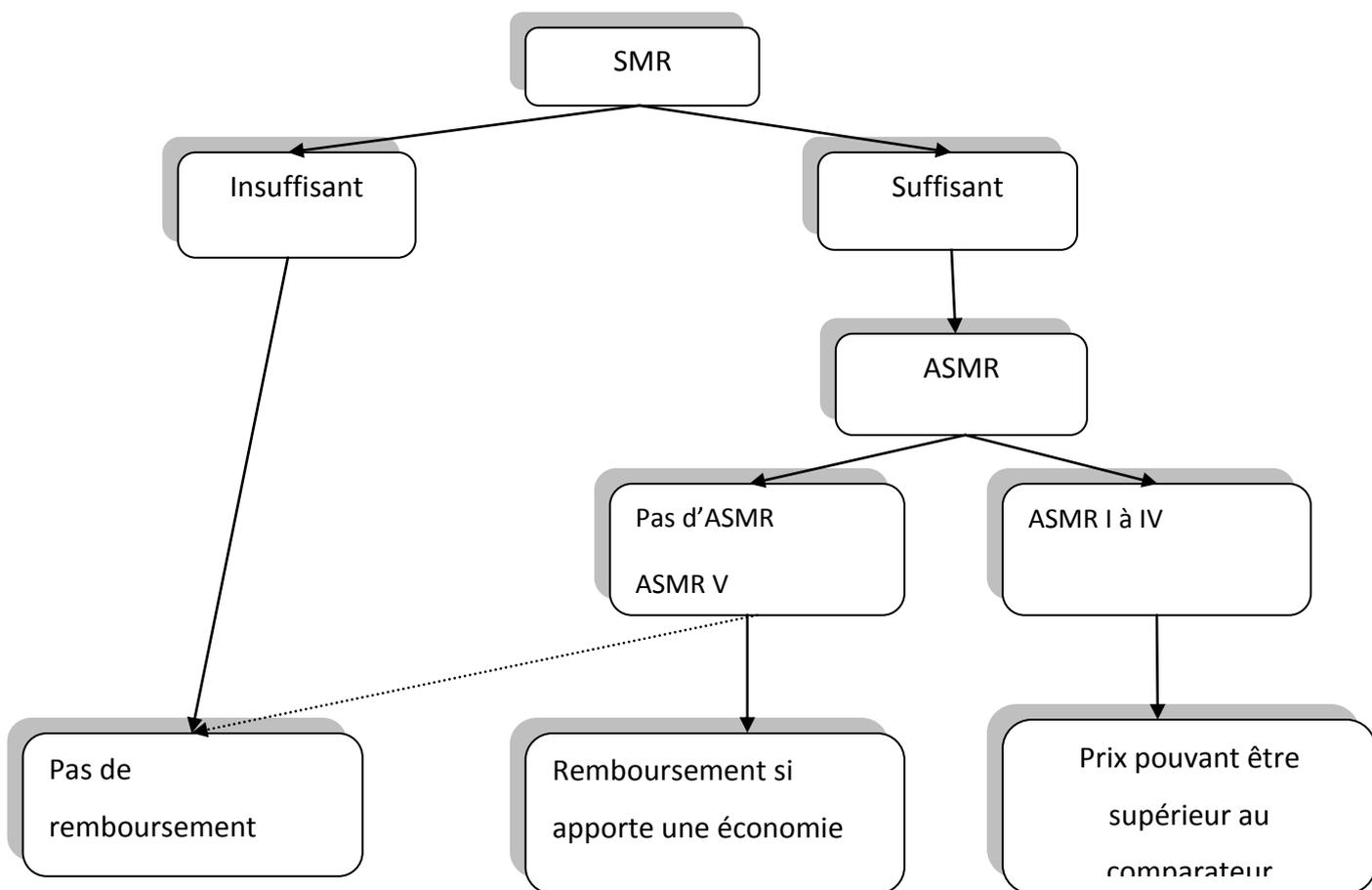


Figure 15: Détermination des SMR et ASMR

Suite à ces évaluations, la Commission de la transparence rend un avis appelé « avis de transparence ». Cet avis reprendra l’indication concernée, le besoin thérapeutique couvert par le médicament, les comparateurs cliniquement pertinents, une synthèse et l’analyse des données d’efficacité et de sécurité disponibles, la place dans la stratégie thérapeutique, puis une conclusion qui reprend le SMR et l’ASMR attribués et les exigences de la Commission en termes d’études post-inscription.

4.4 Les études post-inscription

Comme mentionné dans l’article R163-18 du Code de la Sécurité sociale, la HAS, le CEPS ou encore la Direction Générale de la Santé (DGS) peut être amené à demander des études post-inscription suite à l’évaluation du dossier déposé pour l’anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ (83).

Les études post-inscription ont pour but de répondre à certaines questions qui pourraient persister sur le médicament en vue soit d’une réinscription, soit d’une réévaluation

anticipée, notamment du fait de doutes sur la transposition des résultats des essais cliniques réalisés pour l'obtention de l'AMM à la pratique courante. Elles sont à l'échelle de la population française.

Les principaux objectifs de ces études auxquelles le laboratoire devra se préparer car elles sont de plus en plus fréquemment demandées par la HAS, seront de :

- Décrire le profil des médecins prescripteurs et des patients effectivement traités par le médicament, les conditions de prescription du traitement (indications, bilans clinique et paraclinique réalisés lors de l'instauration du traitement, suivi mis en place...), les conditions d'utilisation du médicament, ce qui permet de vérifier le respect des indications de l'AMM.
- Mesurer, au niveau individuel, les bénéfices du médicament pour les patients en terme de morbi-mortalité et de qualité de vie, de tolérance, et de préciser au niveau collectif, sa place dans la stratégie thérapeutique, son impact sur l'organisation des soins et son impact médico-économique.

Ces études sont à différencier des études post-AMM qui peuvent être demandés par l'EMA à la suite de l'obtention de l'AMM et qui s'inscriront dans un plan de Gestion de Risque. Ces dernières ont pour objectif principal d'évaluer plus précisément la tolérance du produit et le respect des indications de l'AMM.

4.5 Avis d'efficience

En parallèle à l'évaluation faite par la Commission de la Transparence, une autre Commission est chargée de l'évaluation de notre médicament, la CEESP ou Commission Evaluation Economique et de Santé Publique. Cette dernière a été créée en 2008 pour contribuer à ce que la mesure de l'intérêt pour la société d'une stratégie et d'un produit soit prise en compte dans les décisions les concernant, notamment celles de leur prix et de leur remboursement (84).

L'évaluation de l'efficience des produits de santé par la HAS s'inscrit dans le cadre de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2012 et du décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012 (article R-161-71-1 du Code de la Sécurité Sociale) (85).

La CEESP émettra un avis d'efficience sur le médicament. L'efficience de ce dernier pour la société sera mesurée grâce à la comparaison des moyens employés (coûts) avec les résultats obtenus (figure 16).

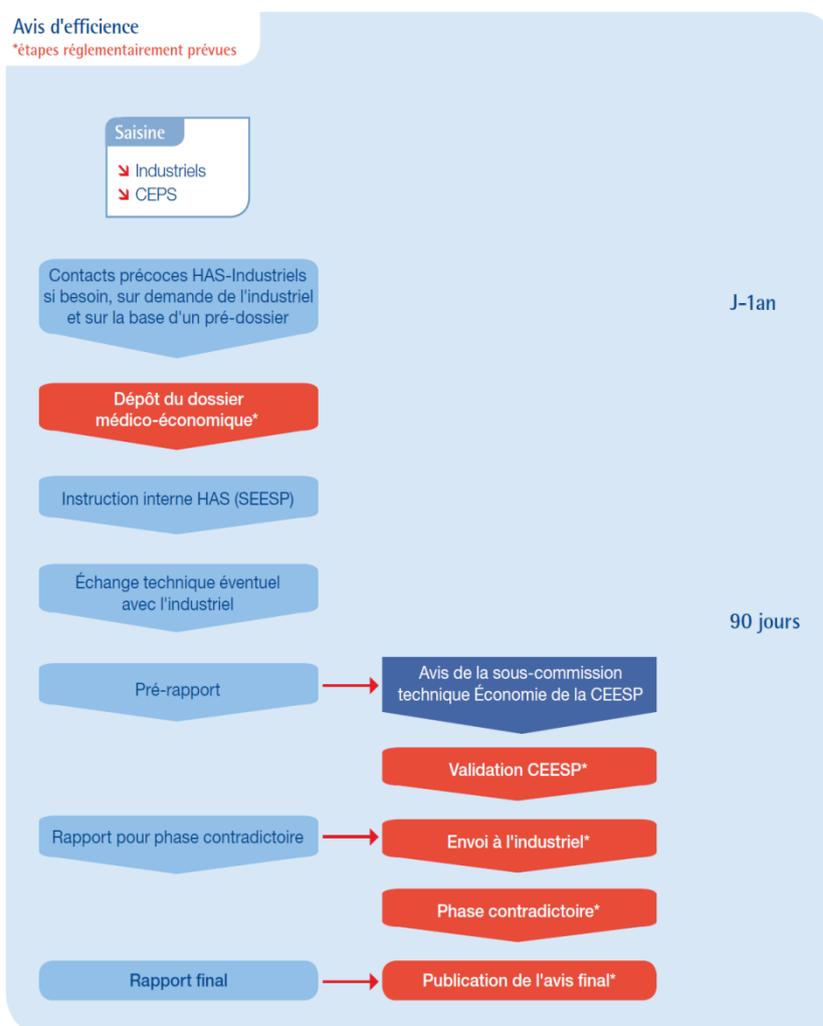


Figure 16: Processus d'évaluation de l'efficience d'un médicament par la CEESP (85)

La figure 16 indique les différentes phases de l'évaluation d'un médicament par la CEESP (85)

- Phase -1 : le laboratoire pourra solliciter une rencontre précoce en amont du dépôt du dossier à la HAS afin de préciser la structure du modèle et les hypothèses de l'évaluation économique qu'il s'apprête à transmettre.
- Phase 0 : le laboratoire soumet les études médico-économiques dans le cadre de la demande d'inscription aux listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des spécialités agréées à l'usage des collectivités. La Commission constatera ensuite l'impact ou l'absence d'impact que le produit est susceptible d'avoir sur les dépenses de l'assurance maladie et donc de son éligibilité à l'évaluation d'efficience.
- Phase 1 : seront évalués au cours de cette phase, la recevabilité de l'étude, la qualité méthodologique de l'évaluation. A l'issue de cette phase, une liste de questions, le

cas échéant, sera envoyée au laboratoire qui disposera d'un délai de 15 jours à compter de la réception des questions pour répondre par écrit à la HAS.

- Phase 2 : cette phase couvre l'analyse des réponses apportées par notre laboratoire, la rédaction et la validation de l'avis par la CEESP.
- Phase 3 : le laboratoire dispose de 8 jours après réception du projet d'avis pour émettre des observations à la CEESP. L'avis définitif est ensuite adopté par la CEESP à l'issue de la phase contradictoire.

La CEESP émettra un avis sur l'efficacité prévisible de la prise en charge du médicament en se fondant sur l'analyse comparée des options thérapeutiques existantes et médicalement justifiées. C'est le rapport entre les coûts engagés et les bénéfices attendus sur la santé ou la qualité de vie des personnes traitées qui sera évalué (86).

L'avis d'efficacité rendu par la CEESP s'appuie sur une analyse critique des études fournies par le laboratoire qui devront être en conformité avec les guides méthodologiques édités par la HAS.

Le laboratoire fournira au moins une étude d'efficacité réalisée en conformité avec le guide méthodologique de la HAS et une analyse d'impact budgétaire (74).

L'avis d'efficacité est rédigé par la CEESP à destination du CEPS et porte sur la recevabilité de l'évaluation proposée par le laboratoire, la conformité de la méthode d'évaluation aux recommandations de la HAS et l'efficacité prévisible de l'anticorps monoclonal.

4.6 Inscription sur les listes et taux de remboursement

Le médicament développé aura un statut de prescription particulier car il sera à prescription initiale hospitalière puis la prescription sera renouvelée en ville pour la poursuite du traitement.

La prescription initiale sera réservée aux médecins internistes et aux hépato-gastro-entérologues.

L'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ sera donc inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (Article L-5123-2 du Code de la Santé Publique) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. (Article L5123-6 du code de la santé publique).

Le niveau de SMR octroyé au médicament permettra à la Commission de la Transparence d'émettre un avis quant à la prise en charge du médicament par la sécurité sociale ou pour son utilisation à l'hôpital. La Commission de transparence transmet l'avis de transparence à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) (87).

L'UNCAM est une instance créée en 2004 lors de la réforme de l'Assurance Maladie. Elle regroupe les trois principaux régimes d'assurance maladie : le régime général, le régime agricole (MSA) et le régime social des indépendants.

Le taux de remboursement du médicament est lié au SMR octroyé par la Commission de la Transparence. Compte tenu du niveau du SMR espéré (II), le médicament pourra être remboursé à hauteur de 65%.

La décision finale concernant l'inscription sur la liste des médicaments remboursables revient au Ministre de la Santé et de la Sécurité sociale.

Cependant, la MC est considérée comme une Affection de Longue Durée (ALD) conformément à la liste des ALD fixée par l'article D. 322-1 du code de la sécurité sociale, et actualisée par le décret n°2011-726 du 24 juin 2011) (88).

Dans le cadre de l'ALD, la prise en charge sera de 100 %.

4.7 Fixation du prix

Simultanément à la demande d'inscription sur les listes, le laboratoire fera une proposition de fixation du prix par convention avec le CEPS. Cette demande sera accompagnée du même dossier que celui qui aura été versé pour l'inscription sur les listes ainsi que de tous les éléments qui peuvent permettre la négociation et la fixation du prix.

Le CESP est un organisme interministériel dans lequel sont représentés les ministres chargés de l'économie, de la santé et de la sécurité sociale ainsi que la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Le prix du médicament sera fixé par le CEPS regroupant des représentants de l'Etat, de l'UNCAM et de l'Union Nationale des Organismes Complémentaires (89).

Le comité peut conclure avec des entreprises ou des groupes d'entreprises, des conventions portant sur le prix des médicaments et son évolution, sur les remises, sur les engagements des entreprises concernant le bon usage des médicaments et le volume des ventes, et sur les modalités de participation des entreprises à la mise en œuvre des orientations ministérielles.

Le prix de vente au public sera fixé par convention entre le laboratoire exploitant l'anticorps monoclonal et le CEPS principalement sur la base de l'ASMR apportée par le médicament. Le cas échéant, les résultats des études médico-économiques, le prix des médicaments à même visée thérapeutique, les volumes de ventes prévus ainsi que les conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament seront pris en considération.

Comme nous proposons de revendiquer une ASMR II, le CEPS s'engagera à rendre un projet de convention dans les 75 jours à partir du moment où l'avis rendu par la Commission de la Transparence est définitif (90).

Le laboratoire aura plusieurs engagements à tenir vis-à-vis du CEPS. Il s'engagera à ce que le prix accepté en France soit cohérent avec les prix acceptés le cas échéant en Allemagne, au Royaume-Uni, en Espagne et en Italie (91).

Il s'engagera également à verser une compensation financière au cas où les volumes des ventes dépasseraient les prévisions estimées dans le dossier de dépôt du prix et à réaliser les études post-inscription éventuellement demandées par le CEPS.

4.8 Publication au Journal Officiel

L'arrêté d'inscription de l'anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ sur la liste des médicaments remboursables ainsi que les avis de fixation du taux de remboursement et du prix seront publiés de façon concomitante au Journal Officiel de la République Française.

Le médicament pourra dès lors être commercialisé et remboursé par l'Assurance maladie sur le territoire français (92).

Conclusion

L'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$, AMG 181, est un nouveau traitement développé pour les patients atteints de la maladie de Crohn, en échec thérapeutique. Son mécanisme d'action innovant et sa spécificité pour le tractus gastro-intestinal font de cet anticorps un traitement d'avenir. Les études cliniques en cours vont conduire à l'enregistrement international de ce composé.

L'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ est un médicament issu d'un procédé de biotechnologie, ce qui entraîne de nombreuses conséquences réglementaires pour son enregistrement auprès des autorités de santé. Lors de la rédaction du Common Technical Document, les particularités réglementaires seront prises en compte dans les modules relatifs à la qualité, à la préclinique et à la clinique.

La stratégie d'enregistrement global de l'anticorps monoclonal que nous avons envisagée a été élaborée selon plusieurs critères : les données épidémiologiques, le marché pharmaceutique ainsi que les caractéristiques géopolitiques. Suite à cette analyse, nous avons proposé d'effectuer un enregistrement selon plusieurs vagues successives. Les premiers pays auprès desquels l'enregistrement pourrait être effectué seront les Etats-Unis, le Canada, l'Europe par une procédure centralisée, l'Australie et la Nouvelle Zélande. Par la suite, une seconde vague d'enregistrement pourrait être réalisée en Suisse, au Japon et au Brésil. A la suite de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ devra trouver sa place sur le marché pharmaceutique. Le processus d'accès au marché est toutefois complexe.

Les études pharmaco-économiques présentées témoignent du fardeau économique de la maladie de Crohn qui concerne à la fois les coûts médicaux, les coûts liés à la perte de productivité et l'ensemble des coûts intangibles. Ces coûts sont considérables pour la société.

L'arrivée sur le marché pharmaceutique du nouvel anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ devra s'accompagner d'une stratégie commerciale, en raison de la présence antérieure du vedolizumab du laboratoire Takeda. Le nouvel anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ pourra revendiquer des qualités qui lui sont propres pour se distinguer du vedolizumab, comme une

administration par voie sous-cutanée ou encore le caractère humain de l'anticorps. De plus, certaines perspectives pourront être envisagées pour le nouvel anticorps. L'indication de la maladie de Crohn pourra être étendue à la rectocolite hémorragique ainsi qu'à la population pédiatrique grâce à la réalisation d'études cliniques appropriées. Enfin un enregistrement dans certains pays d'Asie pourra être étudié, en effet les données épidémiologiques collectées témoignent de l'émergence de la pathologie au sein de ces pays. Cela pourrait constituer un nouveau marché pour l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha4\beta7$.

Bibliographie

- (1) Lapaquette P, Brest P, Hofman P et al. Etiology of Crohn's disease : many roads lead to autophagy. *J Mol Med (Berl)*. 2012 ; 90(9): 987-96.
- (2) Sartor RB. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn's disease and Ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 ; 3(7): 390-407.
- (3) Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20(1): 91-9.
- (4) AFA. Maladie de Crohn, Origines et causes. [En ligne]. [Consulté le 13/08/2014].
Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/maladie-de-crohn/c-est-quoi-origines-et-causes.html>.
- (5) Benedini V, Caporaso N, Corazza GR et al. Burden of Crohn's disease : economics and quality of life aspects in Italy. *ClinicoEcon Outcomes Res*. 2012 ; 4: 209-18.
- (6) Wallace LK, Zheng BL, Kanasawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(1): 6-21.
- (7) Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel disease with time, based on a systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142(1): 46-54.
- (8) Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Epidemiol*. 2001; 154(4):328-35.
- (9) Loftus Jr E.V, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America/ a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16 :51-60.

(10) Gismera CS, Aladren BS. Inflammatory bowel diseases : a disease(s) of modern times ? Is incidence still increasing ? World J Gastroenterol. 2008; 14(36): 5491-8.

(11) Kappelman D, R. Moore K, K. Allen Jeffery et al. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. Dig Dis Sci. 2013; 58(2):519-525.

(12) Leong R W.L, Y. Lau J, and J.Y Sung J. The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the chinese population. Inflamm Bowel Dis. 2004; 10(5):646-51.

(13) Victoria C.R, Sasaki L.Y, Nunes H.R.C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwester of Sao Paulo State, Brazil. Arq Gastroenterol. 2009; 46(1):20-5.

(14) Hovde Ø, Moum B. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease : results from observational studies. World J Gastroenterol. 2012 ; 18(15) : 1723-1731.

(15) Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin. L'impact des maladies inflammatoires de l'intestin au Canada, rapport final et recommandations de 2012. [en ligne]. [Consulté le 21/06/2014]. Disponible sur : <http://www.isupportibd.ca/pdf/ccfc-ibd-impact-report-2012-fr.pdf>

(16) Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. PCNA, Gastroenterol Clin North Am. 1999; 28(2):445-58.

(17) Markowitz JE. Patterns of complementary and alternative medicine use in a population of pediatric patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2004; 10(5):599-605.

(18) Lichtenstein GR. Approach to corticosteroid-dependant and corticosteroid-refractory Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2001; 7 (1) :S23-9.

(19) Allez M, Karmiris K, Louis E, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis*. 2010; 4: 355–66.

(20) Stange EF, Travis SPL, Vermeire S. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006 ; 55(1) :5-15.

(21) Laboratoire Takeda. R&D Pipeline. [Consulté le 19 mai 2014]. Disponible sur <http://www.takeda.com/research/files/pipeline_20140508_en.pdf

(22) Amgen Website. Amgen and AstraZeneca Announce Collaboration to Jointly Develop and Commercialize Clinical-Stage Inflammation Portfolio. [en ligne]. [Consulté le 15 mai 2014]. Disponible sur :

http://wwwext.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?releaseID=1679295

(23) European Medicines Agency (EMA). Entyvio. Autorisation details. [en ligne]. [consulté le 16/08/2014]. Disponible sur :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002782/human_med_001751.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

(24) Gosh S, Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Ther adv Gastroenterol*. 2010; 3(4): 239-58.

(25) Pan WJ, Köck K, Rees WA et al. Pharmacology of AMG 181, a gut-specific human anti- $\alpha 4\beta 7$ antibody that specifically alters trafficking of gut-homing T cells. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 ; 169 : 51-68.

(26) World Health Organization (WHO). General policy for monoclonal antibodies. INN Working Document 09.251, 2009. [en ligne]. [Consulté le 15/06/2014]. Disponible sur:

<http://www.who.int/medicines/services/inn/Generalpoliciesformonoclonalantibodies2009.pdf>

(27) European Commission. Volume 2B, Notice to Applicants, medicinal products for human use. May 2008. [en ligne]. [Consulté le 14/06/2014]. Disponible sur:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf.

(28) ICH. Taku Watanabe. General Overview of eCTD.2011. [en ligne]. [Consulté le 10/08/2014]. Disponible sur :
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M8/ICH_M8_eCTD_14_June_2011.pdf

(29) European Medicines Agency (EMA) Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission. EMA/CHMP/BWP/187338/2014. 2014. [en ligne]. [Consulté le 17/06/2014].
Disponible sur :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165805.pdf

(30) CHMP/ICH295/95 Topic Q5A: Quality of biotechnological products: Viral safety evaluation of biotechnological products derived from cell lines of human or animal origins. 1997. [en ligne]. [Consulté le 15/06/2014]. Disponible sur:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002801.pdf

(31) EMEA/CHMP/BWP/398498/2005: Guideline on virus safety evaluation of investigational medicinal products. 2005. [en ligne]. [Consulté le 15/06/2014]. Disponible sur:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003795.pdf

(32) Pharmacopée Européenne. Sécurité virale 5.1.7, 8ème édition, 2014,. Conseil de l'Europe, Strasbourg, France.

(33) Note for guidance on virus validation studies : the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses » (CPMP/BWP/268/95).[en ligne]. [Consulté le 16/06/2014]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003684.pdf

(34) CPMP. Development pharmaceuticals for biotechnological and biological products. CPMP/BWP/328/99. 1999. [en ligne]. [Consulté le 16/06/2014]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003603.pdf

(35) European Medicines Agency (EMA).Concept paper on the revision of the guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins CHMP/BMWP/42832/2005.20 2014. [en ligne]. [Consulté le 17/06/2014]. Disponible sur :http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/03/WC500163623.pdf

(36) ICH.Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceutical S6(R1).1997. [en ligne]. [Consulté le 17/06/2014]. Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf

(37) Horvath CJ, Milton NM. The TeGenero incident and the Duff Report conclusions: a series of unfortunate events or an avoidable event? Toxicol Pathol. 2009; 37(3): 372-83.

(38) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle. PCT –Le système International des Brevets [en ligne]. [Consulté le 15/06/2014]. Disponible sur : <<http://www.wipo.int/pct/fr/>>

(39) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle. Madrid–The International Trademark System [en ligne]. [Consulté le 15/06/2014]. Disponible sur : <<http://www.wipo.int/madrid/fr/general/>>

(40) ICH Topic Q 1 F Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV. CPMP/ICH/421/02. June 2006.

(41) IMShealth intelligence applied. Actualité d'IMS [en ligne]. [Consulté le 28/06/14]. Disponible sur : <http://www.imshealth.com/portal/site/ims/menuitem>.

(42) Mantovani A, Naghavi A. Parallel imports and innovation in an emerging economy: the case of Indian pharmaceuticals. *Health Econ.* 2012; 21(11): 1286-99.

(43) LE PEN C. Le marché pharmaceutique dans le monde et en France : Bilan et Perspective 2009-2010. IMS HEALTH 2010.

(44) Dada KC, Kremzner ME, Bhanot KS et al. Role of FDA's Drug Information Centers. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65(9): 803-5.

(45) Wilson J, Hair C, Knight R et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia : a prospective population base australian incidence study. *Inflamm Bowel Dis* 2010 ; 16 :1550-6.

(46) Australian Crohn's and Colitis association. The economic costs of Crohn's disease and Ulcerative Colitis, 2007. [en ligne]. [Consulté le 12 juin 2014]. Disponible sur : http://www.crohnsandcolitis.com.au/content/Final_IBD_report_9_June.pdf

(47) Gearry RB, Richardson A, Frampton CM et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(10): 936-43.

(48) Pavic M, Pfeil AM, Szucs TD. Estimating the potential annual welfare impact of innovative drugs in use in Switzerland. *Front Public Health.* 2014; 2:48.

(49) Frei P, Biedermann L, Rogler G. Maladie de Crohn et colite ulcéreuse - l'essentiel pour les non-gastro-entérologues. *Forum Med Suisse.* 2011 ; 11(47) : 718-26.

(50) Shirotani M, Suwa T, Kurokawa T, Chiba K. Efficient clinical trials in Japan: bridging studies versus participation in global clinical trials. *J Clin Pharmacol*. 2014; 54 (4) : 438-45.

(51) Hill R, Chui M. The pharmerging future. *The business magazine of Pharma*. 2009; 29(7).

(52) Castanheira LG, Barbano DB, Rech N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. *Biologicals*. 2011; 39(5): 308-11.

(53) Russel MG. Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? *European journal of internal medicine*. 2000 ; 11(4):191-6.

(54) Parlement européen et Conseil de l'Union européenne. RÈGLEMENT (CE) No 1901/2006 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. Dec 2006.

(55) Hyams J, Markowitz J, Otley A, et al. Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index : a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41(4) : 416-21.

(56) Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ et coll. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology*. 1999 ; 117(1): 49-57.

(57) Hilsden RJ, Verhoef MJ, Best A et al. A national survey on the patterns of treatment of inflammatory bowel disease in Canada. *BMC Gastroenterol*. 2003 5 ; 3:10

(58) Gibson PR, Weston AR, Shann A et al. Relationship between disease severity, quality of life and health care resource use in a cross-section of Australian patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22(8): 1306-12.

- (59) Feagan BG, Vreeland MB, Larson LR et al. Annual cost of care for Crohn's disease: a payor perspective. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(8):1955-60.
- (60) Hay JW, Hay AR. Inflammatory bowel disease: costs-of-illness. *J Clin Gastroenterol.* 1992; 14(4): 309-17.
- (61) Bassi A, Dodd S, Williamson P et al. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. *Gut.* 2004; 53(10): 1471-8.
- (62) Lichtenstein GR, Yan S, Bala M et al. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol.* 2004 ;99(1):91-6.
- (63) Odes S. How expensive is inflammatory bowel disease? A critical analysis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (43): 6641-7.
- (64) Odes S, Vardi H, Friger M et al. Effect of phenotype on health care costs in Crohn's disease: A European study using the Montreal classification. *J Crohn's Colitis.* 2007; 1(2): 87-96.
- (65) Odes S, Friger M, Vardi H, Claessens G. Role of ASCA and the NOD2/CARD15 mutation Gly908Arg in predicting increased surgical costs in Crohn's disease patients: a project of the European Collaborative Study Group on Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(7): 874-81.
- (66) Banca d'Italia. La ricchezza delle famiglie italiane. 2010; 64: 2011-4.
- (67) Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in United States children and adults. *Gastroenterology.* 2008; 135(6): 1907-13.

(68) Bernstein CN, Loftus EV Jr, Ng SC, et al. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. Gut. 2012; 61(4) : 622-9.

(69) Longobardi T, Bernstein CN. Health care resource utilization in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 731-43.

(70) Bernstein CN, Longobardi T, Finlayson G. Direct medical cost of managing IBD patients: a Canadian population-based study. Inflamm Bowel Dis 2011; 18(8):1498-508.

(71) Blomqvist P, Ekbohm A. IBD: health care and costs in Sweden in 1994. Scand J Gastroenterol. 1997; 32: 1134-9.

(72) Statistique Canada. Décès selon la cause, Chapitre XI : Maladies de l'appareil digestif (K00 à K93) le groupe d'âge et le sexe, Canada, annuel (nombre). Tableau 102-0531. [en ligne] [Consulté le 21 juin 2014] disponible sur <http://www.statcan.gc.ca/pub/84f0209x/2008000/related-connexes-fra.htm>

(73) Michael F Drummond, Bernie J O'Brien, Greg LStoddart, George W Torrance. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. 2e édition. Traduction de MO Carrère. Paris, Ed Economica, 1998.

(74) HAS. Guide méthodologiques ;Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS . 2011. [en ligne]. [Consulté le 23/06.2014]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

(75) : Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L.162-16-6 du code de la sécurité sociale. [en ligne]. [Consulté le 22 juin].Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022518920>>

(76) EMA.Remicade : EPAR Product Information. 2014. [en ligne]. [consulté le 24/06/2014]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf

(77) Ministère de la santé et des sports. Circulaire DHOS/RH3 n°2009-82. 20 mars 2009.

(78) Takeda Pharmaceuticals U.S.A, Inc. Briefing document for the joint meeting of the gastrointestinal drugs advisory committee and drug safety committee and risk management advisory committee. 2013. [en ligne]. [Consulté le 24/06/2014]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/gastrointestinaldrugsadvisorycommittee/ucm377621.pdf>

(79) Gregor J, McDonald J, Klar N et al. An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1997; 3(4):265-76.

(80) Jaisson-Hot I, Flourié B, Descos L, et al. Management for severe Crohn's disease: a lifetime cost-utility analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2004 Summer;20(3):274-9.

(81) Haute autorité de santé. [En ligne]. [Consulté le 16 juin 2014]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012

(82) Massol J, Puech A, Boissel JP et al. Comment anticiper l'évaluation de l'intérêt de santé publique des médicaments ? *Thérapie*. 2007 ; 62(5) : 417-25.

(83) Haute Autorité de Santé. Unité méthodologie et études post-inscription : Les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes). Novembre 2011. [en ligne]. [Consulté le 25/06/2014]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes_post_inscription_technologies_sante.pdf

(84) Haute autorité de santé. La Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP). Novembre 2012 [en ligne]. [Consulté le 25/06/2014]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419565/fr/commission-evaluation-economique-et-de-sante-publique.

(85) Haute Autorité de Santé. Avis d'efficience : Etapes d'élaboration. Juillet 2013. [en ligne]. [Consulté le 25/06/2014]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/etapes_delaboration_des_avis_defficience.pdf.

(86) Haute Autorité de Santé. Avis d'efficience : Format de l'avis d'efficience. Juillet 2013. . [en ligne]. [Consulté le 25/06/2014]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/format_de_lavis.pdf

(87) Dervaux B, Baseilhac E, Fagon JY et al. Medico-economic evaluation of health products in the context of the Social Security Financing Act for 2012. *Therapie*. 2013; 68(4): 253-63.

(88) Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret n°2011-726 du 24 juin 2011 modifiant l'article D.322-1 du Code de la Sécurité sociale. [Consulté le 25/06/14]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr>

(89) Ministère des Affaires Sociales et la Santé. Les missions du CEPS [en ligne]. [Consulté le 27/06/14]. Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/les-missions-du-ceps.html>.

(90) Accord cadre du 5 décembre 2012 entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament. Article 6b. Décembre 2012. [en ligne]. [Consulté le 27/06/14]. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_du_051212.pdf

(91) Accord cadre du 5 décembre 2012 entre le comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament. Article 7d. Décembre 2012. [en ligne]. [Consulté le 27/06/14]. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_du_051212.pdf

(92) Ministère des affaires sociales et de la santé. Le site santé du Ministère des affaires sociales et de la santé. [Consulté le 19 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/>

THESE SOUTENUE PAR : Lise Massieye

TITRE : Stratégie d'enregistrement international et d'accès au marché en France d'un anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ dans la maladie de Crohn

L'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ est un nouveau traitement développé pour les patients atteints de la maladie de Crohn, en échec thérapeutique. Son mécanisme d'action innovant et sa spécificité pour le tractus gastro-intestinal font de cet anticorps un traitement d'avenir. Les études cliniques en cours vont conduire à l'enregistrement international de ce composé.

L'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ est un médicament issu d'un procédé de biotechnologie, ce qui entraîne de nombreuses conséquences réglementaires pour son enregistrement auprès des autorités de santé. Lors de la rédaction du Common Technical Document, les particularités réglementaires seront prises en compte dans les modules relatifs à la qualité, à la préclinique et à la clinique.

La stratégie d'enregistrement global de l'anticorps monoclonal que nous avons envisagée a été élaborée selon plusieurs critères : les données épidémiologiques, le marché pharmaceutique ainsi que les caractéristiques géopolitiques. Suite à cette analyse, nous avons proposé d'effectuer un enregistrement selon plusieurs vagues successives. Les premiers pays auprès desquels l'enregistrement pourrait être effectué seront les Etats-Unis, le Canada, l'Europe par une procédure centralisée, l'Australie et la Nouvelle Zélande. Par la suite, une seconde vague d'enregistrement pourrait être réalisée en Suisse, au Japon et au Brésil. A la suite de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ devra trouver sa place sur le marché pharmaceutique. Le processus d'accès au marché est toutefois complexe.

Les études pharmaco-économiques présentées témoignent du fardeau économique de la maladie de Crohn qui concerne à la fois les coûts médicaux, les coûts liés à la perte de productivité et l'ensemble des coûts intangibles. Ces coûts sont considérables pour la société.

L'arrivée sur le marché pharmaceutique de ce nouvel anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ devra s'accompagner d'une stratégie commerciale, en raison de la présence antérieure du vedolizumab du laboratoire Takeda. Le nouvel anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ pourra revendiquer des qualités qui lui sont propres pour se distinguer du vedolizumab, comme une administration par voie sous-cutanée ou encore le caractère humain de l'anticorps. De plus, certaines perspectives pourront être envisagées pour le nouvel anticorps. L'indication de la maladie de Crohn pourra être étendue à la rectocolite hémorragique ainsi qu'à la population pédiatrique grâce à la réalisation d'études cliniques appropriées. Enfin un enregistrement dans certains pays d'Asie pourra être étudié, en effet les données épidémiologiques collectées témoignent de l'émergence de la pathologie au sein de ces pays. Cela pourrait constituer un nouveau marché pour l'anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 21/8/2011

LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

P. Denis WOUERSIESTEWE

A handwritten signature in blue ink, which appears to be 'Denis Wouersiesteuwe', written over a horizontal line.