UNIVERSITE DE CAEN NORMANDIE

ANNEE 2017

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRESENTEE PAR

Sixtine DROUGARD

SUJET : Pyramax® : Etat des lieux réglementaire d'un antipaludéen mis sur le marché par le biais de l'article 58 du règlement européen (CE) n°726/2004

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 3 juillet 2017

JURY :

Mme Mathilde LECHEVREL	PRESIDENT DU JURY
M Alban DHANANI	EXAMINATEUR
Mme Monique N'DIAYE	EXAMINATEUR

Remerciements

A Alban, pour avoir accepté de diriger ma thèse, pour sa disponibilité et ses conseils tout au long de la rédaction de mon mémoire,

A Mme LECHEVREL pour avoir accepté de présider mon jury de thèse et à Mme N'DIAYE pour prendre part à ce jury,

A tous mes professeurs des facultés de pharmacie de Caen et de Lille, ainsi qu'à tous mes maîtres de stage pour m'avoir fait découvrir et pour m'avoir formée aux différents domaines du monde de la pharmacie,

Aux membres des associations PELICaenSH et DAISSI, pour m'avoir permis de découvrir la solidarité internationale et pour me permettre de continuer à m'investir dans nos projets de solidarité internationale,

A ma famille et mes amis pour leur soutien infaillible, particulièrement durant ces sept années d'études.

Table des matières

Introduction **1**

I. Les différentes voies réglementaires pour l'accès des médicaments dans les pays les moins avancés **3**

A. Voies réglementaires dites « classiques » de l'EMA et de la FDA (6) 3

B. Voies spécifiques mises en place par la FDA, l'EMA et l'OMS 6

1. FDA : PEPFAR et Incitations réglementaires pour autorisation de médicaments contre les maladies tropicales négligées *6*

2. EMA : l'article 58 du règlement européen (CE) n°726/2004 ..... *10*

3. La pré-qualification de l'OMS *25*

II. Histoire de Pyramax® **41**

A. Rappel sur l'agent du paludisme et ses traitements 41

B. Une nouvelle CTA : Pyramax® 44

1. La naissance d'une collaboration : Shin Poong Pharmaceuticals et Medicines for Malaria Venture (MMV) *45*

2. Opinion scientifique et inscription sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS *47*

3. Délivrance des AMM par les autorités compétentes nationales *62*

4. Recommandations de traitement de l'OMS et listes de médicaments essentiels de l'OMS et nationales *67*

5. Pyramax® aujourd'hui *70*

Conclusion **74**

Bibliographie **76**

Annexes **85**

Table des figures

Figure 1 : Comparaison de la voie centralisée et de la voie de l'article 58 (22) 13
Figure 2 : Article 58 et pré-qualification de l'OMS (22) 17
Figure 3 : Processus schématique de pré-qualification des médicaments (46) 27
Figure 4 : Médicaments pré-qualifiés par l'OMS par pathologies, à la date du 14 mai 2017 . 29
Figure 5 : Médicaments pré-qualifiés de l'OMS par autorités à la date du 14 mai 2017 30
Figure 6 : Procédure de collaboration entre l'OMS et les AC des PMA 33
Figure 7 : Nombres d'AMM octroyées par pays et par pathologies par la procédure collaborative de l'OMS au 15 mai 2017 34
Figure 8 : Résumé de la procédure collaborative pour des médicaments approuvés par des AC strictes de réglementation des médicaments et les documents nécessaires (Projet de l'OMS) (55) 37
Figure 9 : Cycle de vie de Plasmodium 42
Figure 10 : Formules chimiques des substances actives de Pyramax® (72) 44
Figure 11 : Procédure d'adoption de l'opinion scientifique par le CHMP par la procédure de l'article 58 de Pyramax® 50
Figure 12 : Procédure d'adoption de l'opinion scientifique par le CHMP par la procédure de modification de type II (modification de l'indication) de Pyramax® 55
Figure 13 : Procédure d'adoption de l'opinion scientifique par le CHMP par la procédure d'extension de gamme de Pyramax® 60
Figure 14 : Pays dans lesquels Pyramax® (comprimé) est autorisé (mai 2017) 63
Figure 15 : Statut d'autorisation de Pyramax® - forme comprimé (96) 65
Figure 16 : Statut d'autorisation de Pyramax® - forme granule (96) 66
Figure 17 : Pays dans lesquels Eurartesim® est autorisé (mai 2017) 67
Figure 18 : Carte des pays dans le:squels un système de surveillance des effets indésirables dus aux antipaludéens existe 72

Table des annexes

Annexe 1 ..... **85**

Liste des maladies tropicales négligées suivant l'OMS et suivant la FDA (PRV)

Annexe 2 ..... **87**

Article 58 du règlement européen (CE) n°726/2004

Annexe 3 ..... **89**

Questions / réponses sur la procédure de l'article 58 – EMEA - 2009

Annexe 4 ..... **110**

Groupe de travail sur l'amélioration et sur le retour des AC nationales à propos notamment de l'article 58 du règlement européen – EMA – 19 avril 2017

Annexe 5 ..... **123**

Recommandations de traitement du paludisme de l'OMS – 3ème édition – partie sur Pyramax®

Annexe 6 ..... **128**

Inscription de Pyramax® dans les modèles de liste des médicaments essentiels de l'OMS – mars 2017

Abréviations

AC : Autorité Compétente
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMRH : African Medicines Regulatory Harmonization - l'harmonisation règlementaire pour les médicaments en Afrique
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CAE : Communauté d'Afrique de l'Est
CANTAM : Central African Network on Tuberculosis, HIV/AIDS and malaria - réseau d'Afrique Centrale sur la tuberculose, le VIH/SIDA et le paludisme
CE : Commission Européenne
CDER : Center For Drug Evaluation and Research - centre pour l'évaluation des médicaments et de la recherche
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use - Comité des Médicaments à usage humain
CPP : Certificate of Pharmaceutical Product - certificat de produit pharmaceutique
CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine
CTD : Common Technical Document - document technique commun
EDCTP *:* European and Developing Countries Clinical Trials Partnership
EEE : Espace Economique Européen
EoI : Expression of Interest – expression d'intérêt
EMA : European Medicines Agency – Agence Européenne des Médicaments
EPAR : European Public Assessment Report - rapport public d'évaluation européen
ERE : Evaluation des Risques Environnementaux
EU : Etats-Unis
FDA : Food and Drug Administration – Agence des aliments et des médicaments
GR : Globules Rouges
ICH : International Council for Harmonisation - conseil international pour l'harmonisation -
KFDA : Korea Food and Drug Administration
MMV : Medicines for Malaria Venture
MA : Market Authorisation
NRA : National Regulatory Agency - autorités réglementaires nationales
PDP : Product Development Partnership - partenariat pour le développement de produit
PEPFAR : President's Emergency Plan For AIDS Relief - plan d'urgence du Président pour l'éradication du SIDA
PIP : Plan d'Investigations Pédiatriques

PMA : Pays les Moins Avancés
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – Comité de l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
PRV : Priority Review Voucher – bon pour revue prioritaire
PSURs : Periodic Safety Update Reports - rapports périodiques de sécurité
OMS : Organisme Mondial de la Santé
QSM : Quality assurance and Safety of Medicines
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SRA : Sringent Regulatory Authorities - autorités strictes de réglementation des médicaments
UE : Union Européenne
UN : United Nations – Nations Unis
VVM : Vaccine Vial Monitors
WANECAM : West African Network for Clinical Trials of Anti-malarial Drugs – Réseau d'Afrique de l'Ouest pour la réalisation d'essais cliniques testant des médicaments antiplaudiques
WHO / QSS : World Health Organisation / Quality, Safety and Standard
WHOPAR : WHO Public Assessment Report – rapport public d'évaluation de l'OMS
WHOPIR : WHO Public Inspection Reports – rapport public d'inspection de l'OMS

Introduction

L'accès aux médicaments est un droit universel (déclaration universelle des droits de l'homme). Cependant, avant de pouvoir être utilisé par les populations, tout médicament doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les organismes délivrant ces autorisations sont appelées autorités compétentes (AC). Aux Etats-Unis, l'autorité en charge d'évaluer les demandes et de délivrer ces AMM est l'Agence des aliments et des médicaments (Food Drug Administration - FDA) (1). En Europe, l'Agence Européenne des Médicaments (European Medecines Agency - EMA) et le réseau des agences nationales évaluent les demandes d'AMM européennes ou nationales (2). Dans les pays les moins avancés - PMA, ou pays avec des faibles revenus, pour la grande majorité africains (3), les AC de ces derniers sont moins performantes que celles des pays développés. En effet, comme le souligne l'étude de 2004 de l'OMS, les capacités réglementaires des AC africaines sont bien moindres que celles d'Europe, d'Amérique latine et de la plupart de celles d'Asie. Cette étude a montré que 90% des AC africaines n'avaient pas les capacités nécessaires pour assurer l'évaluation de la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments pour leurs territoires (4). C'est pourquoi les AC des PMA s'appuient sur les évaluations des AC des pays du Nord (5) en prenant les AMM qu'elles délivrent comme références.

Les AMM de référence sont les AMM délivrées par les AC européennes et états-uniennes, par les voies réglementaires que l'on appellera « classiques ». Ces AC permettent la mise sur le marché des pays occidentaux de médicaments de qualité, efficaces et sûrs.

Toutefois, les médicaments ainsi évalués ne sont pas adaptés aux besoins médicamenteux des populations, qui manquent en particulier de traitement contre les maladies tropicales. De plus, le congrès des Etats-Unis et la Commission Européenne (CE) ont décidé de ne plus évaluer ces médicaments destinés principalement à l'export et de se focaliser sur les besoins de leurs populations. Cependant, ils ont mis en place de nouvelles voies adaptées à l'évaluation des médicaments destinés aux PMA en collaboration avec l'Organisme Mondial de la Santé (OMS) dans un premier temps. Puis dans un second temps, celle-ci a été de plus en plus réalisée avec les AC des PMA. (4)

Une de ces voies est l'article 58 du règlement européen que nous aborderons en seconde partie à travers la vie de Pyramax®, traitement de l'accès palustre simple.

I. Les différentes voies réglementaires pour l'accès des médicaments dans les pays les moins avancés

A. Voies réglementaires dites « classiques » de l'EMA et de la FDA (6)

La FDA et l'EMA, malgré quelques différences, ont des processus d'évaluation d'AMM très semblables.

Depuis 1930, le centre pour l'évaluation des médicaments et de la recherche (Center For Drug Evaluation and Research - CDER), l'une des unités de la FDA, est l'organe réglementaire et scientifique qui surveille la recherche, le développement, la fabrication et la mise sur le marché de médicaments sur le territoire états-unien.

L'EMA, quant à elle, gère et coordonne les ressources de ses états membres pour ses procédures d'AMM, notamment celle de la voie centralisée qui permet la mise sur le marché de médicaments dans l'espace économique européen (EEE - 28 états membres de l'UE – Union Européenne, l'Islande, la Norvège et le Liechtenstein), et ce depuis 1993. Elle assure ainsi l'évaluation, la surveillance et la pharmacovigilance des médicaments à destination du marché européen. L'EMA se compose de nombreux comités scientifiques. Celui en charge de l'évaluation des demandes d'AMM est le comité des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP). Il désigne, parmi ses membres, un pays rapporteur et un pays co-rapporteur. Les AC de ces derniers sont en charge d'évaluer la demande d'AMM. A l'issue du processus d'évaluation, le CHMP donne un avis scientifique positif ou négatif concernant la demande d'AMM. Puis la Commission Européenne prendra la décision d'octroyer, ou non, l'AMM communautaire. Celle-ci permettra la commercialisation du médicament pour l'ensemble de l'espace économique

européen. L'EMA publie alors un rapport public d'évaluation européen (EPAR - European Public Assessment Report) sur son site internet.

Une fois que le médicament a obtenu son AMM, son titulaire doit informer l'AC de toute modification impactant l'autorisation initiale, par le biais des procédures spécifiques prévues par les réglementations en vigueur en Europe et aux Etats-Unis.

La délivrance d'AMM par ces voies permet aux AC des PMA de s'appuyer sur une évaluation qui a fait ses preuves. En effet, si ces dernières ont les capacités et l'habitude d'évaluer les demandes de mise sur le marché de génériques, il n'en est pas de même pour les médicaments innovants. Les AC africaines manquent de ressources financières, de personnel qualifié et expérimenté, mais aussi de cadres réglementaires clairs, de support politique et souffrent de la dispersion de la responsabilité réglementaire parmi plusieurs instances au sein de leur pays. Elles attendent donc l'évaluation des médicaments innovants par les AC des pays développés, qui autorisent de leur côté des médicaments dont ont besoin leurs populations mais qui ne représentent pas une priorité pour les populations de PMA. Les PMA d'Afrique accusent donc un retard quant à l'enregistrement des médicaments innovants traitants notamment les maladies tropicales sévissant dans leurs pays. (4)

De plus, quand ces médicaments sont autorisés, ils ne sont pas forcément adaptés aux populations des PMA. En effet, les études cliniques requises sont celles réalisées sur les populations européennes et états-uniennes et non sur les populations des PMA qui prendront le traitement. (4) Ces études sont primordiales pour évaluer la sécurité et l'efficacité de ces médicaments sur ces populations qui n'ont pas les mêmes

caractéristiques, modes de vie et co-morbidités, du fait des différences ethniques pouvant influencer le devenir du médicament dans leurs organismes.

Conscients de ces problèmes et de part la volonté du Congrès des Etats-Unis et de la Commission Européenne de ne plus évaluer les demandes d'AMM destinées à l'export (4), la FDA et l'EMA ont mis en place, dès 2004, des voies réglementaires permettant d'évaluer d'une façon plus adaptée les médicaments à destination notamment des PMA. Il s'agit entre autres du plan d'urgence du Président pour l'éradication du SIDA (President's Emergency Plan For AIDS Relief - PEPFAR) pour la FDA et de l'article 58 du règlement européen (CE) n°726/2004 pour l'EMA. Ces dernières impliquent une collaboration avec l'OMS via son programme de pré-qualification. LA FDA a également créé des incitations réglementaires. Les autorités compétentes des PMA s'appuient ainsi de façon plus intelligente sur l'évaluation apportée par la FDA et l'EMA sur les médicaments qui leurs sont les plus utiles.

A noter qu'une fois l'AMM délivrée par les AC des pays du Nord, les AC des PMA ont besoin d'un certificat de produit pharmaceutique (Certificate of Pharmaceutical Product - CPP), délivré par les AC européennes (7) et états-uniennes (8), avant d'enregistrer le médicament sur leurs territoires. Ce certificat, mis en place par l'OMS, permet la certification de médicaments ayant été évalués par l'AC qui le délivre, en mentionnant son statut d'autorisation et certifiant le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). C'est une assurance de la qualité du médicament. (4)

Les AC des PMA peuvent ainsi s'appuyer, en plus des dossiers de demande d'AMM (allégés ou non) qui leurs sont déposés, sur l'avis des AC des pays du Nord quant à leur décision d'octroi d'AMM de médicaments destinés à leurs marchés (4).

B. Voies spécifiques mises en place par la FDA, l'EMA et l'OMS

1. FDA : PEPFAR et Incitations réglementaires pour autorisation de médicaments contre les maladies tropicales négligées

Le **plan d'urgence du Président pour l'éradication du SIDA** (President's Emergency Plan For AIDS Relief - **PEPFAR**) a été créé en 2004 aux Etats-Unis. Face au fardeau que représente le SIDA dans le monde, la FDA, par ce programme, permet entre autres d'octroyer rapidement des autorisations de mise sur le marché totales ou partielles de médicaments traitant cette maladie. Une autorisation partielle est accordée si le médicament est protégé par un brevet aux Etats-Unis (5), type d'autorisation qui existait déjà avant ce plan. Ce plan permet l'utilisation de ces AMM partielles pour le traitement du SIDA dans le reste du monde (4). Il obtiendra une autorisation totale une fois le brevet tombé dans le domaine public permettant sa commercialisation aux Etats-Unis (4).

La FDA évalue les demandes d'AMM en collaboration étroite avec l'OMS (notamment avec l'unité de pré-qualification des médicaments) et les fabricants. Cette évaluation rapide - jusqu'à 6 semaines pour certains dossiers (5) - se fait sur les standards d'efficacité, de sécurité et de qualité retenus par la FDA pour la mise sur le marché de médicaments sur son territoire (4) et se base sur des études réalisées sur les populations

cibles (9). La FDA travaille également avec les AC des PMA pour accélérer l'attribution d'AMM pour les médicaments ainsi évalués dans leurs pays (5). La collaboration avec l'unité de pré-qualification des médicaments de l'OMS permet aux médicaments évalués à travers cette voie d'accéder rapidement à la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS. En effet, l'OMS et la FDA ont un accord confidentiel de partage de données depuis 2005. (10) Celui-ci concerne notamment les résultats des évaluations et des inspections de ces médicaments. Plus d'un tiers des médicaments de cette liste ont ainsi été évalués en partenariat avec la FDA (11)(12).

La voie réglementaire du plan d'urgence PEPFAR a permis l'autorisation de 196 médicaments anti-VIH à la date du 9 mai 2017 (dont 186 autorisations partielles et 11 retirés par la suite) (11). Au même moment, l'OMS a commencé à évaluer des médicaments anti-VIH dans le cadre de son programme de pré-qualification, ce qui a dû largement contribuer à ce succès (4). Cependant, la plupart des médicaments autorisés sont des génériques de médicaments de première ligne. Au vu de l'émergence de résistances à ces derniers, plus de traitements de seconde ligne doivent être autorisés. (5)

La FDA, par les **incitations réglementaires** dans le cadre de l'autorisation des vaccins (depuis 2007) et **des médicaments** (depuis 2009) **contre les maladies tropicales négligées**, peut autoriser des médicaments destinés à prévenir ou traiter les maladies tropicales négligées (au nombre de 21, *annexe 1*) qui ne sont pas endémiques aux Etats-Unis. (5)

A noter que la liste des maladies tropicales négligées diffère suivant les institutions. Le paludisme et la tuberculose sont les deux cas les plus marquants : présents dans la liste de la FDA mais absents de celle de l'OMS (*annexe 1*).

En 2014, en réponse à la section d'une loi de 2010 (section 740 de l'Agriculture, Rural Development, Food and Drug Administration, and Related Agencies Appropriations Act), la FDA a revu ses recommandations pour le développement de traitements (curatif ou préventif) contre les maladies tropicales négligées à destination des industriels (« Guidance for Industry Neglected Tropical Diseases of the Developing World: Developing Drugs for Treatment or Prevention »). Ces recommandations ont pour but d'apporter des précisions aux laboratoires pharmaceutiques souhaitant développer des médicaments contre des maladies tropicales négligées. Il est ainsi attendu, entre autres, que les demandes d'AMM soient basées sur des études réalisées en dehors des Etats-Unis en respectant les bonnes pratiques cliniques et de laboratoires (standards du conseil international pour l'harmonisation - International Council for Harmonization - ICH) (13). Les demandeurs d'AMM peuvent en outre demander la désignation orpheline, recevoir une revue prioritaire (par différentes voies) et gagner un bon pour revue prioritaire : PRV (Priority Review Voucher). Enfin, elle institue que ces demandes sont évaluées de la même façon que pour des demandes d'AMM de médicaments destinés au marché états-unien. (14)

Cette voie permet une évaluation du dossier de demande d'AMM de médicaments traitant des maladies tropicales négligées destinés aux pays où sévissent ces pathologies de la même qualité que celle pour un médicament destiné à être commercialisé aux Etats-Unis. Les AC nationales des PMA peuvent donc s'appuyer totalement sur ses évaluations. Pour autant ces recommandations ne précisent pas quels standards la FDA utilisera pour évaluer ces demandes d'AMM, ni comment sera évalué la balance bénéfice-risque du médicament pour une utilisation hors Etats-Unis, balance bien différente par rapport à celle pour une utilisation aux Etats-Unis du médicament. (5)

Au vu de ces incertitudes cette voie n'a semble-t-il pas été utilisée par les demandeurs d'AMM, hormis pour la combinaison des voies réglementaires, comme ce fut le cas pour Sirturo®. La spécialité pharmaceutique Sirturo® est un antituberculeux qui a bénéficié des désignations orpheline et fast track, et qui a gagné un bon pour revue prioritaire (PRV) pour une AMM approuvée de façon accélérée aux Etats-Unis (en 2012) (15). La désignation fast track permet l'accompagnement de la FDA tout au long du développement du médicament et un dépôt au fur à mesure des différentes parties du dossier, procédure applicable pour des médicaments traitant des maladies graves pour lesquelles pas ou peu de traitements existent (16). En Europe, Sirturo® a également bénéficié de la désignation orpheline et a obtenu une AMM conditionnelle (en 2013) (17).

Le système des **bons pour revue prioritaire** (**PRV** : Priority Review Voucher) (18) est apparu en 2007 aux Etats-Unis avec la création du PRV pour les maladies tropicales négligées (section 1102 de la FDAAA – Food and Drug Administration Amendments Act). Cet amendement contient une liste régulièrement mise à jour de 22 maladies tropicales négligées (*annexe 1*). Depuis lors, un autre PRV a été mis en place en 2012 par la FDA pour les maladies rares pédiatriques, et en 2016 pour les mesures médicales (19) en cas d'urgence de santé publique (attaques terroristes – biologiques ou non, ou désastre naturel par exemple).

Le principe est le suivant : une industrie pharmaceutique développe et obtient l'AMM pour un médicament traitant l'une des maladies tropicales négligées listée et obtient un bon. Celui-ci permet à l'entreprise l'ayant gagné de l'utiliser pour demander une AMM pour un autre de ses produits, un futur blockbuster par exemple. Cette dernière, si elle le souhaite, peut vendre ce bon à une autre firme pharmaceutique. Le bon peut ainsi être

vendu un nombre de fois illimité, ce qui peut permettre au laboratoire ayant développé le médicament de rembourser les coûts investis pour son développement (5).

Depuis sa mise en place, 13 PRV ont été délivrés par la FDA, dont 3 pour des médicaments traitant des maladies tropicales négligées (18).

Les initiateurs de ce système l'ont proposé à l'EMA en 2010. Pour le moment, ce système n'a pas été mis en place en Europe (20).

2. EMA : l'article 58 du règlement européen (CE) n°726/2004

En 2004, l'Europe, à travers le règlement européen n°726/2004, a institué l'article 58 relatif à la mise sur le marché de médicaments hors de la Communauté (21).

Cet article permet l'évaluation par l'EMA de demandes AMM de certains médicaments destinés exclusivement aux marchés hors de la Communauté. L'Agence évalue les demandes pour des médicaments (dont des vaccins) destinés à prévenir ou traiter des maladies d'intérêt majeur de santé publique, telles que le SIDA, le paludisme et la tuberculose (4). Les demandes sont ainsi évaluées en suivant les mêmes règles que celles de la procédure européenne centralisée, en collaboration avec l'OMS et en prenant en compte de possibles adaptations si appropriées (conditions de stabilité, formulations du médicament par exemple) (22). L'évaluation aboutit à une opinion scientifique du CHMP dont on retrouve les conclusions dans les rapports publics d'évaluation européen relatif à l'opinion scientifique en collaboration avec l'OMS : EPAR – European Public Assessment Report on a scientific opinion in cooperation with WHO (23). A la différence de la voie centralisée, l'opinion scientifique adoptée dans le cadre de l'article 58 n'est pas suivie de

l'octroi d'une AMM par la Commission Européenne (21). La délivrance des AMM reste du ressort des AC des pays pour lesquels le médicament est destiné (4). (*Figure 1*) Toutefois, l'EMA délivre des CPP pour les produits évalués par l'article 58 (24). A noter que l'utilisation de l'article 58 n'empêche en aucun cas le demandeur de déposer un dossier de demande d'AMM auprès de l'EMA pour une utilisation du médicament en Europe (23). Par ailleurs, ces demandes peuvent concerner de nouvelles formulations ou voies d'administrations de produits déjà autorisés en Europe (24).

N'importe quel demandeur, hors de la Communauté, peut demander une opinion scientifique par cette voie de l'article 58, dans la mesure où ce dernier a un point de contact dans l'espace économique européen. (23) (24) De plus, il doit disposer d'une personne responsable pour la pharmacovigilance ainsi que d'une personne responsable pour la qualité (23).

Comme pour la voie centralisée, les demandeurs peuvent solliciter un avis scientifique auprès de l'EMA, en amont du dépôt du dossier en vue de l'obtention d'une opinion scientifique. Cet avis concerne notamment les questions relatives au plan de développement clinique du futur médicament (4) qu'il leur est fortement recommandé de solliciter. Au besoin, ces demandes peuvent être adressées tout au long de la vie du produit (24).

Avant de soumettre leur demande d'opinion scientifique et leur possible avis scientifique, l'industriel doit déposer auprès de l'EMA une demande d'éligibilité à la procédure d'évaluation selon l'article 58, respectivement 7 et 4 mois en amont de ces derniers. Elle comprend notamment un projet du résumé des caractéristiques du produit,

une justification de l'éligibilité du produit pour l'article 58 (avec les données épidémiologiques disponibles sur la pathologie que le produit est supposé traiter), une liste des pays dans lesquels le demandeur prévoit de déposer des demandes d'AMM. La demande d'éligibilité est évaluée par l'EMA en collaboration avec l'OMS (*Figure 1*). L'OMS a 2 mois pour donner sa position, puis l'EMA, après la réunion plénière du CHMP (qui se tient tous les mois), notifie sa décision au demandeur. (24)

Les dossiers sont soumis à l'EMA selon le format CTD (document technique commun - Common Technical Document). Le CTD a été mis en place par l'ICH pour harmoniser les dossiers déposés aux AC membres de cette dernière (Europe, Etats-Unis et Japon) ou associées (25). Il est de la responsabilité du demandeur d'envoyer une copie des modules 1 (informations administratives) et 2 (résumé des parties qualité, non-clinique et clinique de la demande) du dossier CTD aux experts de l'OMS et aux observateurs au début de la procédure. (24)

Le calendrier d'évaluation est le même que celui de la procédure centralisée. Un rapporteur et un co-rapporteur sont nommés parmi les membres du CHMP. Très souvent, le rapporteur continue à gérer la vie du produit après l'adoption de l'opinion. Le CHMP adopte une opinion scientifique en 210 jours et l'EPAR est publié 90 jours après cette dernière. (*Figures 1 et Annexe 3 – p.11-12*) A la différence de la procédure centralisée, les experts de l'OMS peuvent intervenir, si besoin, à J100 et J170 de la procédure pour commenter les rapports d'évaluation ainsi que le projet de liste de questions à envoyer au demandeur à J115 (*Annexe 3 – p11-12*). Cependant, les experts et les observateurs de l'OMS ainsi que les observateurs des AC des pays hors de la communauté (23) pouvant intervenir pendant la procédure n'ont pas de droit de votes. (24)

Tout comme dans le cadre de la voie centralisée, la procédure par l'article 58 peut faire l'objet d'une instruction accélérée et l'EMA peut adopter une opinion sous circonstances exceptionnelles ou conditionnelles (24). Une AMM conditionnelle peut être délivrée par la CE pour un médicament répondant à un besoin médical non satisfait (médicament traitant une maladie grave, mortelle pour laquelle il n'existe pas de médicaments par exemple). La balance bénéfice-risque évaluée sur les données disponibles est positive mais certaines données manquent pour une évaluation complète. Celles-ci seront fournies par le demandeur par la suite. Une AMM sous circonstances exceptionnelles peut être délivrée pour un médicament pour lequel le demandeur est dans l'impossibilité de fournir certaines données (pour cause de maladie très rare pour laquelle très peu de patients peuvent participer aux essais cliniques par exemple). Elles sont toutes deux soumises à des obligations spécifiques. (26)

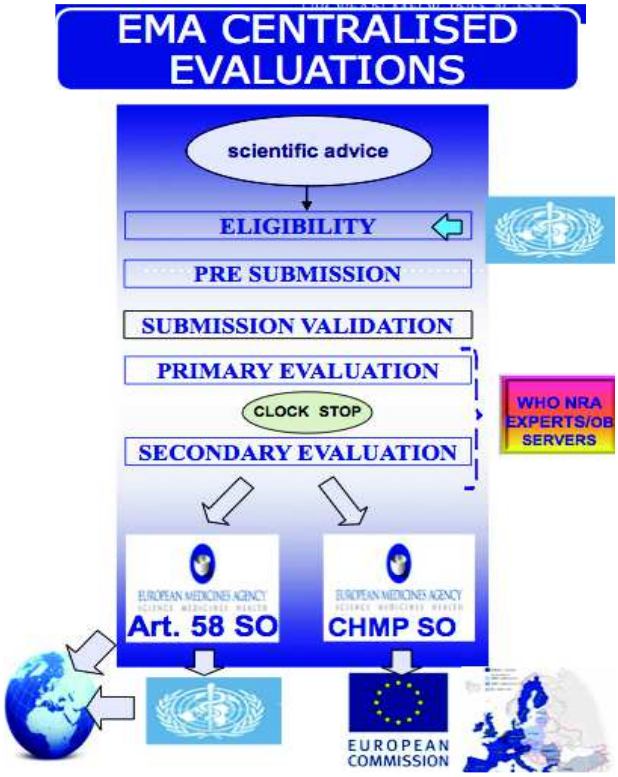


Figure 1 : Comparaison de la voie centralisée et de la voie de l'article 58 (22)

L'article 58 associe la revue scientifique des données et l'évaluation des capacités de fabrication par l'EMA, avec notamment une inspection des sites de fabrication si besoin (4) et l'expertise de l'OMS et des AC des pays hors de l'UE. Ces derniers apportent leurs connaissances sur les questions se rapportant aux pathologies sévissant dans les pays hors de l'UE, notamment sur leur épidémiologie locale (27) (*Figure 1*). L'évaluation se fait suivant les recommandations de l'ICH, et suivant celles de l'OMS en l'absence de celles-ci. (23)

Que ce soit pour les demandes évaluées par la voie centralisée ou par l'article 58, un dossier similaire est requis, excepté le besoin de soumettre un plan d'investigations pédiatriques (PIP) et une évaluation des risques environnementaux (ERE) pour l'article 58. Mais les demandeurs sont incités à discuter du développement de produit pour les enfants lors d'un avis scientifique (24). Les exigences relatives à la qualité diffèrent suivant les voies réglementaires : formes pharmaceutiques, études de stabilité, inspection des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Il en est par ailleurs de même pour les équipes les évaluant. Les principales études pivots doivent être réalisées en dehors de l'UE et l'évaluation de la balance bénéfice-risque est adaptée aux populations qui vont recevoir le produit. (22)

L'article 58 impose la mise en place d'un système de pharmacovigilance et de gestion des risques selon les mêmes exigences que pour la voie centralisée. Parmi les voies permettant l'évaluation de médicaments destinés aux PMA, c'est la seule qui demande la mise en place d'un système de pharmacovigilance (28). Si des déviations à ces exigences sont décidées avec les AC des pays dans lesquels est destiné le produit, le détenteur de l'opinion scientifique doit expliquer les raisons de ces déviations à l'EMA et le CHMP peut réviser son opinion scientifique si tel était le cas.

Des mesures supplémentaires de réduction du risque peuvent être demandées pour les situations pour lesquelles une évaluation de la balance bénéfice-risque ne pourrait être réalisée sans eux.

Après obtention de l'opinion scientifique, son détenteur doit enregistrer et déclarer tous les effets indésirables graves à l'EMA et aux AC, en accord avec leurs systèmes nationaux de pharmacovigilance (23), dans lesquelles est autorisé le produit (en suivant les recommandations ICH) (24). Il doit aussi soumettre des rapports périodiques de sécurité PSURs (Periodic safety update reports), reprenant tous les effets indésirables suspects survenus avec le produit : tous les 6 mois pour les 2 premières années, puis tous les ans durant les 2 années qui suivent, et enfin tous les 3 ans ou sur demande (23). Avant d'adopter une opinion scientifique, le CHMP s'assure que les pays qui autoriseront le produit ont les capacités de surveiller ce dernier (pharmacovigilance) et de mettre en place les plans de gestion de risque (29).

De plus, si cela est nécessaire, le CHMP peut recommander, en plus du système classique de pharmacovigilance, la mise en place d'une surveillance active ainsi qu'un programme de minimisation des risques, en collaboration avec le détenteur de l'opinion scientifique et les AC des pays dans lesquels le produit sera commercialisé (23).

L'EMA peut échanger toute information relative à la pharmacovigilance avec l'OMS sur les produits ayant obtenus une opinion scientifique (23). Ces deux instances ont récemment signés (en décembre 2015) un accord qui permet un meilleur partage de ces informations, par un transfert direct des cas d'effets indésirables de la base de vigilance de l'EMA (EudraVigilance) à la base de vigilance de l'OMS (VigiBase) (30).

L'EMA gère les demandes de modification d'AMM suivant les mêmes règles que celles pour la procédure centralisée. Toute modification qui pourrait impacter l'opinion scientifique est ainsi évaluée par le CHMP, en consultant l'OMS. L'EPAR est donc un document vivant, évoluant également après évaluation de problèmes éventuels de pharmacovigilance et après réception des obligations spécifiques demandées lors de l'octroi de l'opinion. Les renouvellements de l'opinion scientifique sont aussi gérés par l'EMA. (21)(23)(24)

Tout comme les AC où est commercialisé le produit, l'EMA est destinataire de tout défaut qualité qui pourrait conduire à un rappel ou à une restriction d'approvisionnement. Dans le cas où le problème de qualité ne pourrait être résolu, le CHMP pourrait réviser son opinion (24).

Depuis 2012, l'opinion scientifique ainsi obtenue permet au médicament d'être inscrit automatiquement sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS (*cf I.B.3. La pré-qualification de l'OMS*) dans les 90 jours (9)(28) (*Figure 2*). Cette pré-qualification implique l'OMS lors de la phase d'éligibilité puis les experts des autorités réglementaires nationales (NRA - National Regulatory Agency – AC nationales) et de l'OMS (WHO/QSS : World Health Organisation / Quality, Safety and Standard) lors de la phase d'avis scientifique en amont de la demande d'AMM et lors de l'évaluation de cette dernière (31). Comme nous le verrons dans le chapitre sur la pré-qualification, l'inscription sur cette liste ne préjuge pas de la délivrance d'AMM par les AC concernées.

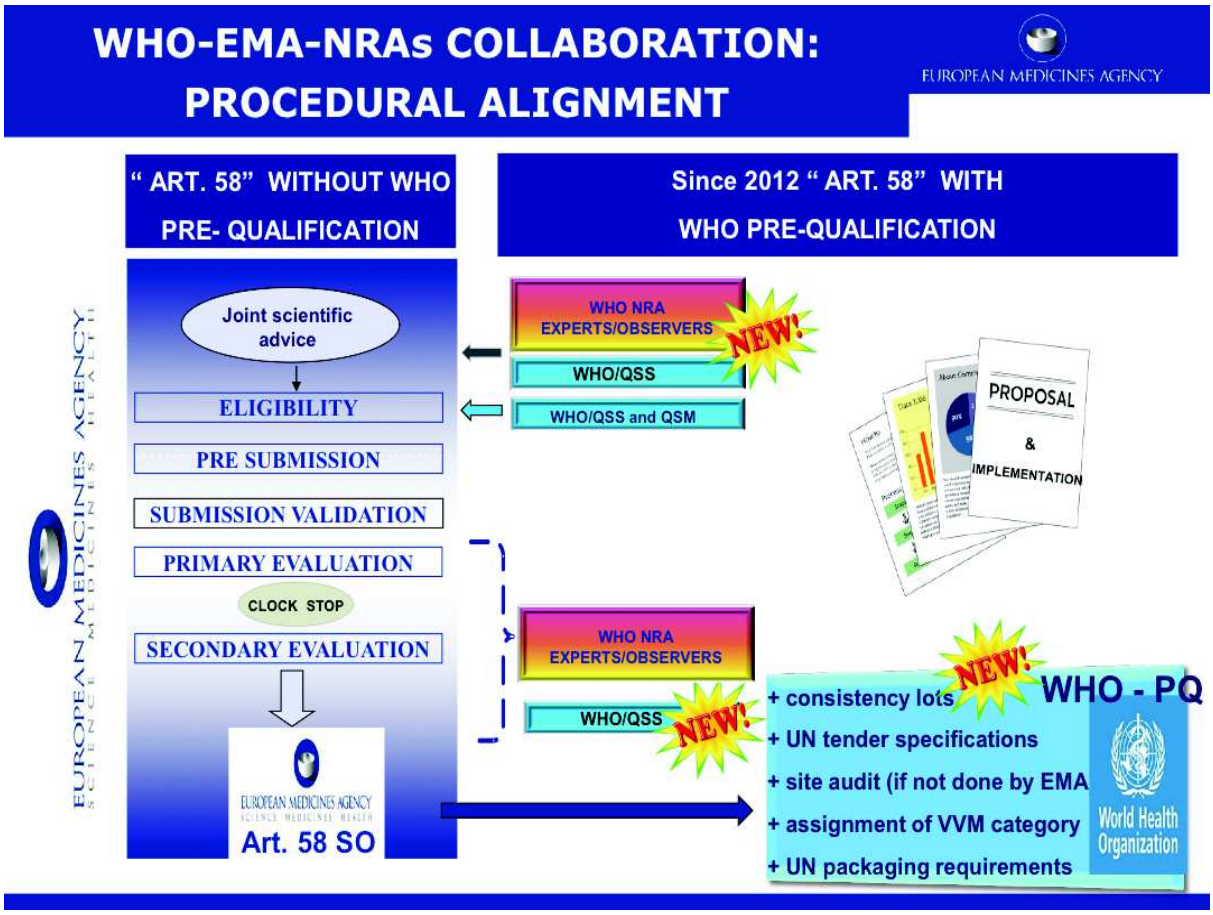


Figure 2 : Article 58 et pré-qualification de l'OMS (22)

En septembre 2015, l'EMA et la CE en collaboration avec la fondation Bill & Melinda Gates ont publié un état des lieux sur l'utilisation, le rôle et l'avenir de cet article 58 pour les 10 ans de ce dernier (9).

A la date du 4 juin 2017, 10 produits dont 6 médicaments et 4 vaccins ont obtenu une opinion positive du CHMP dans le cadre de l'article 58. Trois médicaments ont été retirés depuis et le demandeur d'un vaccin a retiré sa demande d'opinion. (9) (27) Sont présentés ci-dessous uniquement les médicaments ayant bénéficiés d'une opinion scientifique selon l'article 58 (*Tableau 1*).

Tableau 1 : Statut des médicaments ayant obtenus une opinion scientifique positive selon l'article 58

Médicament	Date opinion scientifique	Indication	Raisons de l'utilisation de la voie de l'article 58	Statut d'autorisation du médicament
Umbipro® (chlorhexidine digluconate) (32)	2016	Gel antiseptique pour la prévention des infections du cordon ombilical chez les nouveaux-nés		
Pyramax® (pyronaridine, artesunate), (9)	2012 2015	Traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* et *vivax* chez les adultes et les enfants (33)	Le laboratoire pharmaceutique a opté pour cette voie afin d'obtenir automatiquement l'inscription de Pyramax® sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS. Il a la particularité d'avoir été développé par un laboratoire pharmaceutique coréen en collaboration avec un partenariat pour le développement de produits antipaludéens : MMV (Medicines for Malaria Venture)	Autorisé dans plusieurs pays d'Afrique et d'Asie du sud (forme adulte - comprimé)
Hemoprostol® (misoprostol), (9)	2014 *retiré*	Traitement des hémorragies du post-partum dues à une atonie utérine dans les situations où l'ocytocine intraveineuse n'est pas disponible	Le produit n'était pas utile en Europe au vu des recommandations de traitement : ocytocine en IV, il a donc été déposé via l'article 58. En effet dans le contexte où la réfrigération est difficile, le produit a reçu une opinion positive de l'EMA. (34)	En avril 2017 le détenteur de l'opinion a souhaité retiré son produit, ce dernier n'ayant pas été commercialisé dans aucun pays. (35)
Aluvia (lopinavir and ritonavir) (9)	2006	Traitements du VIH	Copies de médicaments ayant obtenus une AMM en Europe. Ces médicaments ont été évalués par l'article 58 pour combattre le problème de réimportation de ces molécules	*Aluvia* est toujours commercialisé dans certains pays.
Lamivudine, Lamivudine/ Zidovudine, (9)	2005 *retirés*	Traitements du VIH		Retirés du marché, après avoir été autorisés par les AC de certains pays. Seuls médicaments n'ayant pas obtenus la pré-qualification de l'OMS (dans cette liste)

Parmi les 10 produits, 3 médicaments antirétroviraux (dont 2 retirés par la suite), 2 antipaludéens (un médicament et un vaccin combinés antipaludéen et contre l'hépatite B), 2 vaccins polyvalents, un médicament de la santé de la reproduction retiré par la suite et un antiseptique ont reçu une opinion scientifique par l'article 58 (*Tableau 1*).

Les demandeurs ayant utilisé cette voie ont apprécié la rigueur et la qualité de ce processus. Ils ont estimé la réactivité et les conseils scientifiques des experts de l'EMA quant à l'élaboration de leurs études cliniques.

Cependant, les coûts importants, notamment ceux de maintien des opinions n'ont pas encouragé outre mesures les industries à utiliser cette procédure. Les industriels optent plus pour d'autres voies leur permettant d'assurer un confort financier.

L'article 58 est donc préféré par les partenariats pour le développement de produit (PDP : Product Development Partnership), notamment pour l'implication d'experts des AC nationales, malgré leur faible nombre et leur rôle mal défini (2015). (4)(9)(27)

Les problèmes de coordination entre l'EMA et l'OMS, notamment au niveau de la gestion des modifications d'AMM et de la pharmacovigilance ne favorisent pas non plus l'utilisation de l'article 58 (9)(27).

Les quelques AC nationales des pays hors de la communauté qui ont pu assister à l'évaluation des produits ont grandement bénéficié de cette expérience pour la construction de leurs AC. Pour autant, connaissant peu cette procédure, certaines pensent du fait que cette dernière ne donne pas accès au marché européen, elle est de moins bonne qualité que d'autres voies. Par conséquent, la délivrance d'AMM par les AC nationales est longue. (9)(27)

En juin 2013, 11 produits (4 vaccins, 2 antiseptiques et 5 médicaments pouvant traiter des maladies tropicales négligées diverses) étaient en procédure d'avis scientifique. Quatre produits étaient en phase d'éligibilité. Parmi ces derniers, un antiseptique (Umbipro®), un vaccin tétravalent, et un vaccin antipaludique ont obtenu une opinion scientifique par l'article 58. (22)

Afin de favoriser son utilisation, quelques modifications pourraient lui être apportées. En effet, il est estimé que 30 produits sont actuellement (données de 2015) en développement et pourraient répondre aux exigences de l'article 58.

Parmi les propositions émises lors de la revue de l'article 58 en 2015, nous pouvons citer, en actions à court et moyen termes : la mise en place d'incitations financières par des réductions des coûts en combinant la désignation orpheline et l'article 58. La collaboration entre l'OMS et l'EMA pourrait être améliorée sur de nombreux points : collaboration générale, gestions des modifications d'AMM et de la pharmacovigilance. Durant l'élaboration de l'opinion scientifique, les AC nationales des PMA pourraient être plus impliquées tout comme le nombre d'experts locaux de l'OMS. Une fois l'opinion scientifique obtenue, les produits pourraient être candidat à la phase collaborative d'enregistrement de l'OMS (*cf I.B.3. La pré-qualification de l'OMS*). Cette phase permettrait l'enregistrement plus rapide par les AC nationales des PMA des médicaments ayant obtenu une opinion scientifique par la procédure de l'article 58. Pyramax® a fait parti de la phase pilote de cette phase collaborative qui s'est déroulée entre 2015 et 2017.

A plus long terme, l'EMA et la CE pourraient proposer une évaluation simultanée des demandes, à la fois pour l'accès au marché européen et en dehors de la Communauté (27).

Suite à cette étude, l'EMA a, en février 2017, publié un document qui apporte des précisions quant à l'utilisation de l'article 58 ; les demandeurs sont encouragés à rechercher l'avis de l'EMA dès les premières étapes de développement de leurs produits. Des experts de l'OMS des AC des pays hors de communauté peuvent participer à ces opinions. Il rappelle que les demandeurs peuvent associer leur demande d'opinion scientifique par l'article 58 à d'autres voies de l'EMA permettant l'obtention d'une opinion scientifique plus rapidement : l'évaluation accélérée, opinion scientifique sous l'article 58 conditionnel et opinion sous circonstances exceptionnelles. Ces différentes voies réglementaires doivent remplir certaines conditions similaires à celles requises pour les demandes d'AMM par la voie centralisée (médicaments d'intérêt majeur pour la santé publique, innovants, situation d'urgence par exemple). Toutefois, ce document ne fait pas mention de la possibilité d'utiliser cet article 58 avec la désignation orpheline, comme le suggérait le résultat de l'étude de 2015. (36)

Le 1er septembre 2015, l'EMA et la CE ont signé avec l'OMS un accord de confidentialité sur le partage d'informations non publiques dans le cadre de la phase pilote d'enregistrement collaboratif de l'OMS. Les informations ainsi partagées portent sur les données de qualité, d'efficacité et de sécurité de médicaments évalués ou en cours d'évaluation par le système de pré-qualification de l'OMS et de médicaments autorisés ou en cours d'autorisation par l'EMA (voie centralisée ou voie de l'article 58). Cette partie sera abordée dans le prochain chapitre sur la pré-qualification de l'OMS (*cf I.B.3. La pré-qualification de l'OMS*). Le partage de ces informations inclut en outre le partage des données de pharmacovigilance et les rapports d'inspection. Comme évoqué précédemment, en décembre 2015, l'EMA a accepté le transfert direct des données concernant la survenue d'effets indésirables en Europe à l'OMS. (30)

La participation des produits ayant reçu une opinion positive par l'article 58 à cette phase pilote permet un enregistrement rapide de ces derniers dans les pays hors de la communauté européenne avec une collaboration principalement entre l'OMS, l'EMA et les AC des PMA (37).

L'EMA a aussi réuni pour la première fois, début mars 2017, différents membres d'institutions : entre autres de l'EMA (CHMP, experts), des AC européennes et africaines et de l'OMS. La procédure de l'article 58 et autres phases collaboratives (dont celle de l'OMS) auxquelles l'EMA prend part ont été discutées. Les attentes des AC africaines ont été exposées et les retours d'expérience des différentes parties discutées. Il est ressorti que les rapports du CHMP pourraient être complétés avec les données spécifiques de qualité, telles que les conditions de stabilité dans les pays du Sud, demandées par l'OMS lors de l'évaluation des produits par l'article 58 et lors des phases collaboratives. Des pistes pour améliorer la communication et les échanges entre l'EMA, l'OMS et les AC nationales ont été discutés pour la procédure d'autorisation de médicaments et après l'obtention de l'autorisation, dans le cadre ou non de la procédure collaborative de l'OMS. L'implication plus précoce des experts et des AC lors de l'évaluation de la demande et des avis scientifiques ainsi que l'évaluation collaborative des informations post-AMM (mise en place de plan de gestion de risque, modification, pharmacovigilance, évaluation des PSURs) permettrait une évaluation facilitée des demandes d'AMM par les AC nationales. (38)

Malgré la mise en place des améliorations précitées, des questions subsistent encore : qu'en est-il réellement du suivi après commercialisation des médicaments ayant obtenu une opinion scientifique à travers l'article 58 ? Qu'en est-il de la mise en œuvre des plans de réduction des risques, de l'évaluation des modifications, de la collecte des effets

indésirables en lien avec l'utilisation des médicaments en question ? Mais encore, quelle est la responsabilité des AC nationales des PMA ? (19) Nous tacherons de répondre à ces questions en seconde partie, avec le cas de Pyramax®.

La procédure de l'article 58 permet une évaluation plus adaptée de médicaments traitant diverses maladies des populations des pays à faibles et moyens revenus que les autres voies de l'EMA et de la FDA (voies classiques ou plus spécifiques). Par la prise en compte de la situation des pays hors de la communauté européenne, elle permet l'évaluation de balances bénéfice-risques adaptées aux pays pour lesquels sont destinés les produits (9). La collaboration avec l'OMS tout au long de la procédure permet l'inscription automatique du produit sur la liste des médicaments pré-qualifiés. Une fois inscrit sur cette liste, le produit peut maintenant prendre part à la phase collaborative de l'OMS qui permet comme nous le verrons un peu plus tard (*cf I.B.3. La pré-qualification de l'OMS*) l'obtention rapide d'AMM par les AC nationales hors communauté européenne. De part ces différentes étapes, les évaluations menées dans le cadre de l'article 58 permettent de construire et d'améliorer les capacités d'évaluation des AC nationales (5). Cependant, en 2015, les industriels n'utilisaient cette voie uniquement que s'ils ne pouvaient emprunter une autre voie (9).

La GHTC (Global Health Technologies Coalition), composée de plus de 25 associations à but non lucratif, dont l'objectif est d'encourager le développement de médicaments, de vaccins et d'outils de diagnostic, a récemment émis le souhait qu'un système équivalent à la voie de l'article 58 du règlement européen soit mis en place aux Etats-Unis. (39)

Malgré la mise en place de ces voies spécifiques par les pays du Nord, certains demandeurs utilisent des voies un peu particulières des AC de l'EMA et de la FDA, comme la désignation orpheline. Cette désignation est accordée à des médicaments traitant des maladies rares. Pour favoriser le développement de ces médicaments, les AC européenne et états-unienne ont mis en place des incitations financières (réduction voire suppression des redevances) et une exclusivité commerciale (10 ans en Europe et 7 aux Etats-Unis) pour les laboratoires pharmaceutiques développant ces produits. (4)(28) Elle permet de plus, de part le marché nordique qu'ils visent, un retour rapide sur investissement.

Les maladies tropicales dans les pays du Nord pouvant être considérées comme rares, les demandeurs peuvent solliciter cette désignation (28). Parmi la cinquantaine de médicaments traitant des maladies tropicales négligées ayant reçu la désignation orpheline aux Etats-Unis (40) et les quelques médicaments en Europe, on peut citer Eurartesim® (piperaquine tetraphosphate/dihydroartemisinin). Traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les adultes et les enfants de plus de 6 mois et pesant plus de 5 kg, ce médicament a, en octobre 2007, reçu la désignation orpheline en Europe mais le laboratoire a finalement retiré cette désignation pour demander l'évaluation de son produit par la voie centralisée standard. Eurartesim® a obtenu une AMM européenne en octobre 2011 (29). Aux Etats-Unis, il a reçu la désignation orpheline en août 2007 mais n'a pas été autorisé en tant que médicament orphelin.

La désignation orpheline n'est cependant pas adaptée et peut poser problème pour la mise sur le marché de médicaments à destination des PMA. En effet, si aux Etats-Unis ou en Europe, peu de patients sont touchés par la pathologie contre laquelle le traitement agit, il n'en ait pas de même dans les PMA. Le médicament ainsi testé et autorisé, l'est sur un faible effectif d'une population particulière, qui peut de plus ne pas être le reflet

de celle, plus large, à traiter en réalité. (4) Elle peut cependant être combinée à d'autres voies comme nous l'avons vu précédemment.

3. La pré-qualification de l'OMS

En 1987, les Nations-Unis ont mis en place le programme de pré-qualification dirigé par l'OMS. Il a pour but d'assurer un accès international à des produits de santé (vaccins, médicaments, dispositifs médicaux et de diagnostic) de qualité répondant aux standards recommandés par l'OMS. Ce programme permet principalement de développer les capacités réglementaires des AC nationales des PMA (4) et de réduire par le nombre de médicaments pré-qualifiés les coûts des médicaments.

La pré-qualification des médicaments a vu le jour en 2001 dans le département des médicaments essentiels et de la politique médicale de l'OMS (41). Les antirétroviraux (anti VIH) furent les premiers médicaments à être pré-qualifiés, puis le programme a été étendu aux médicaments contre le paludisme, la tuberculose, les maladies de la reproduction, la grippe, la diarrhée et enfin les maladies tropicales négligées récemment (en 2013 - *annexe 1*). Depuis 2011, de la même façon, les substances actives sont elles aussi pré-qualifiées. (42)

Ce programme accorde une grande importance à la mise à disposition de la population mondiale de produits de qualité, en pré-qualifiant depuis 2004 des laboratoires de contrôles et en luttant contre la falsification des produits. La découverte d'anti-VIH de la liste des médicaments pré-qualifiés falsifiés sur le territoire africain en 2011 en est un parfait exemple. (42)

Le processus d'inscription d'un médicament sur la liste des médicaments pré-qualifiés se fait en 5 étapes (*Figure 3*). Tout d'abord, l'OMS lance une invitation pour expression d'intérêt pour des molécules spécifiques sur le site internet de l'OMS ou demande directement au fabriquant s'il y a une urgence de santé publique. Ce sont des molécules qui sont soit incluses dans les recommandations de traitement de l'OMS, soit incluses dans la liste des médicaments essentiels. Les gouvernements se réfèrent à cette liste pour établir leurs listes nationales de médicaments (43). Le fabriquant, souhaitant que son médicament soit inscrit sur la liste, répond à cette demande. Il dépose auprès de l'OMS un ensemble de données, sous format CTD (pour les génériques, seuls produits évalués complétement par l'OMS) (44), relatives à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité du produit. Il est recommandé que le laboratoire prévienne l'AC du pays où est implanté le site de fabrication du médicament concerné afin que l'OMS collabore avec cette dernière pour l'évaluation du procédé de fabrication. L'OMS, via une équipe d'évaluateurs, composée de personnel de l'OMS et surtout d'experts des AC nationales du monde entier, au nombre d'une vingtaine, agences des pays du Nord mais aussi du Sud, notamment africaines (4), évalue le dossier. La procédure d'évaluation est très semblable à celle de la voie centralisée de l'EMA (phase de recevabilité, évaluation, questions posées au laboratoire si besoin, réponses aux questions, réunion / audition possibles entre le laboratoire et l'OMS, assistance technique possible). Une équipe d'inspecteurs (composée de la même manière que celle d'évaluation) vérifie que les sites de fabrication du produit pharmaceutique fini et des matières premières sont conformes aux bonnes pratiques de fabrication de l'OMS, et que les études cliniques aient respecté les bonnes pratiques cliniques et de laboratoire de l'OMS. Les échantillons du médicament fournis sont également testés. Si, l'issue de ces évaluations est positive, le médicament est inscrit sur la liste des médicaments pré-qualifiés

(45). Les rapports d'évaluation : WHOPAR (WHO Public Assessment Report) et les rapports d'inspection : WHOPIR (WHO Public Inspection Reports) de l'OMS sont ensuite publiés sur le site de l'OMS avec respect des informations confidentielles. Les issues négatives sont elles aussi publiées.

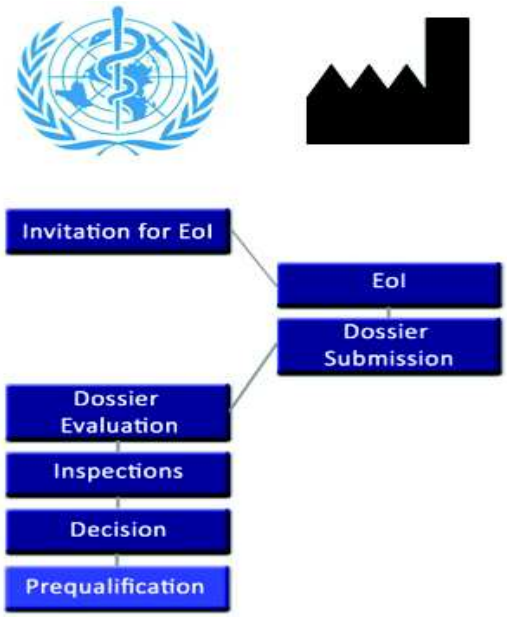


Figure 3 : Processus schématique de pré-qualification des médicaments (46)

L'OMS reconnait l'évaluation réalisée par des autorités appelées strictes de réglementation des médicaments (SRA – Sringent Regulatory Authorities) pour la majorité membres de l'ICH (47) telles que l'EMA, la FDA qui appliquent des standards (qualité, sécurité, efficacité) semblables à ceux de l'OMS. Elle se base ainsi sur leurs évaluations, en réalisant une analyse allégée, pour inscrire des médicaments innovants ou génériques sur la liste des médicaments pré-qualifiés après expression d'intérêt du fabriquant dans le cadre de la pré-qualification des médicaments. Un certain nombre de documents est demandé : copie de l'AMM, copie du CPP entre autres. Des informations complémentaires sur

l'utilisation du médicament chez certaines populations peuvent être demandées par l'OMS. De plus les conditions de stockage doivent être adaptées aux pays destinataires du produit, dans le respect des recommandations de l'OMS. (48)

A noter que comme vu précédemment, l'obtention d'une AMM partielle par la FDA, d'une opinion scientifique positive par l'article 58 de l'EMA ou d'une certaine autorisation par l'AC du Canada permet l'inscription automatique du médicament sur la liste des médicaments pré-qualifiés (48).

L'adoption de la loi canadienne suscitée amende la loi sur les brevets et celle sur les médicaments et les aliments du Canada facilitant ainsi l'accès de médicaments traitant de problèmes de santé publique affectant différents pays (plus ou moins développés), tels que le VIH/SIDA, la tuberculose, le paludisme et autres épidémies (49).

A la date du 14 mai 2017, ce sont ainsi 538 médicaments (dont 2 suspendus) qui sont inscrits sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS dont 63% contre le VIH/SIDA, 17% contre la tuberculose et 9% contre le paludisme (12) (*Figure 4*). Cent cinquante trois médicaments sont en cours d'évaluation pour inscription sur la liste des médicaments pré-qualifiés (50).

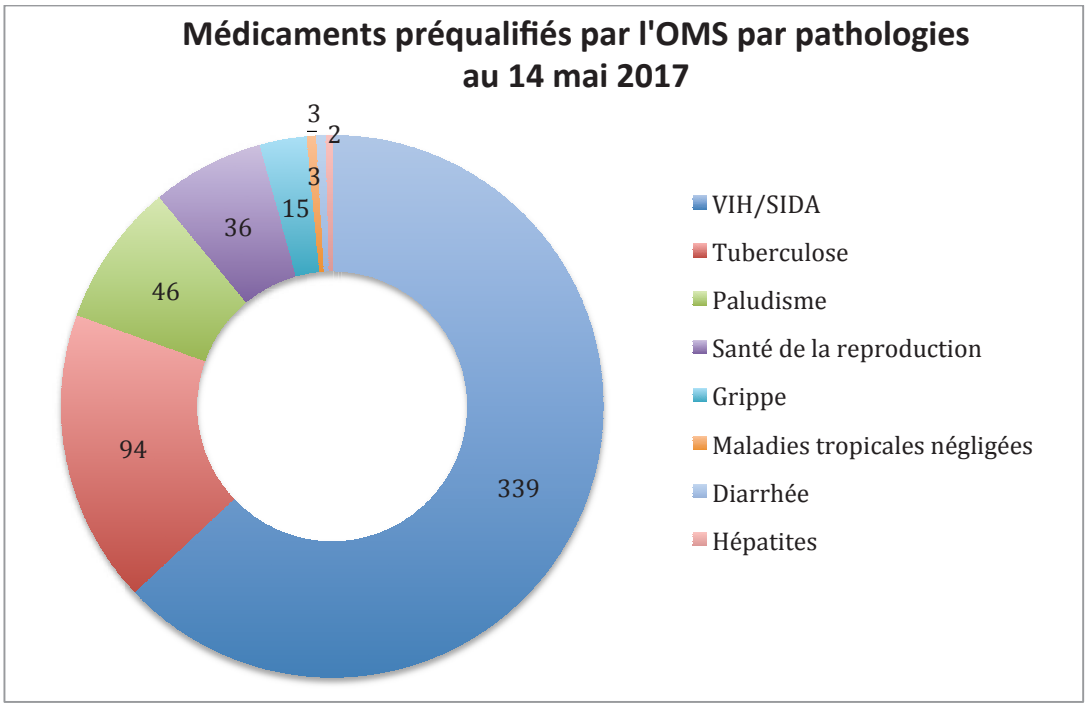


Figure 4 : Médicaments pré-qualifiés par l'OMS par pathologies, à la date du 14 mai 2017

La FDA a permis à travers son programme PEPFAR l'inscription (sur la liste) et la délivrance rapide de 112 AMM (pour la majorité partielles) pour le traitement du VIH/SIDA. L'EMA a délivré 5 opinions scientifiques par l'article 58 et a permis l'inscription rapide sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS de traitements contre le VIH/SIDA (2), le paludisme (2) et pour la santé de la reproduction (1). (12) (*Figure 5*)

Pyramax® est un exemple de la rapidité d'inscription sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS d'un médicament évalué par la voie de l'article 58. Il fut inscrit sur la liste 3 mois après avoir reçu son opinion scientifique. Eurartesim®, quant à lui évalué pour rappel par la voie centralisée, fut inscrit sur cette liste 3 ans après avoir déposé la demande auprès de l'OMS. (29)

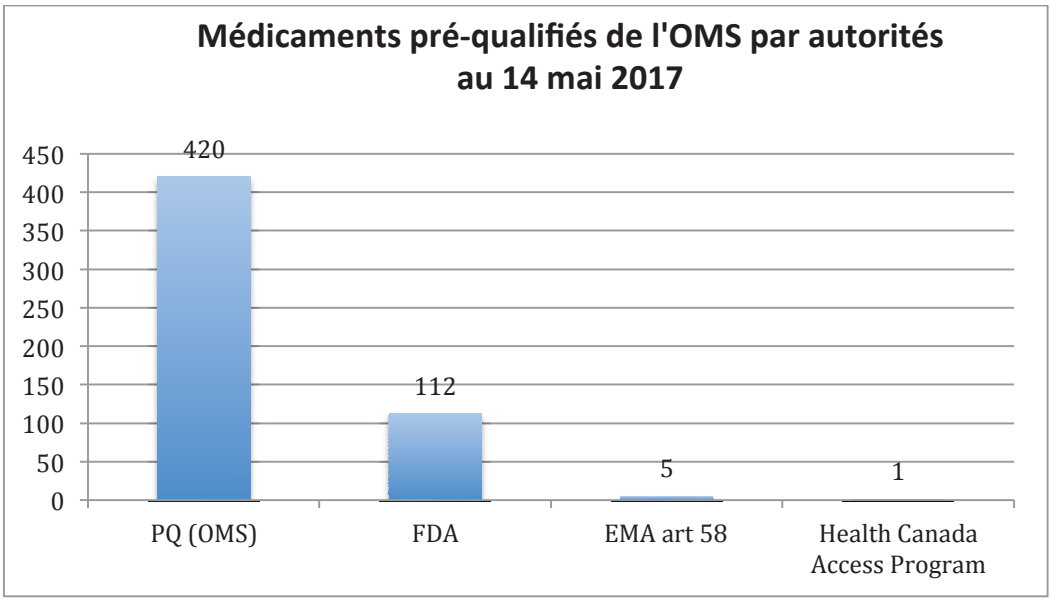


Figure 5 : Médicaments pré-qualifiés de l'OMS par autorités à la date du 14 mai 2017

Depuis la mise en place du programme, soit de 2001 jusqu'en 2009, la majorité des médicaments inscrits (77%) étaient des génériques fabriqués pour la plupart en Inde (4).

A la date du 9 mai 2017, 103 substances actives sont pré-qualifiées (51).

A la date du 22 décembre 2016, la liste des laboratoires de contrôle de qualité pré-qualifiés par l'OMS est au nombre de 41 (52).

A la suite de l'inscription de son produit sur la liste, le fabriquant se doit d'informer l'OMS de tout changement qui pourrait modifier la balance bénéfice-risque du médicament. En effet, l'OMS est en charge de l'évaluation des modifications et prend les décisions qui en découlent comme celle du retrait d'un médicament de la liste. La gestion des modifications par l'OMS est basée sur celle de l'EMA (53). (53)

Dans ce même but, elle inspecte régulièrement les sites de fabrication et effectue des contrôles qualités des produits de la liste (45). Pour les médicaments inscrits sur la liste après délivrance d'AMM par les AC dites strictes de réglementation des

médicaments, le demandeur se doit de tenir informée l'OMS de toutes actions prises par l'AC ayant évalué son médicament. (48)

Tous les 5 ans, ou avant si nécessaire, le fabriquant a comme obligation de fournir certaines données pour évaluation à l'OMS (54). Pour les médicaments de la liste approuvés par les AC dites strictes, le renouvellement est du ressort de ces dernières (48).

La détection active de signaux de pharmacovigilance par le système de pré-qualification de l'OMS n'existe pas. Pour autant, elle prend en compte les données de pharmacovigilance disponibles pour le maintien des produits sur la liste des médicaments pré-qualifiés. De part l'absence ou la présence précaire de système de pharmacovigilance dans les PMA, une surveillance active n'est en effet pas envisageable. (46)

Une fois inscrits sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS, ces derniers peuvent être achetés par les organismes internationaux d'achats de médicaments, tel que le Fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme. Ils s'approvisionnent ainsi en médicaments de qualité, efficaces et sûrs, répondant aux standards internationaux et peuvent les distribuer dans les pays aux ressources limitées (45). Mais cette inscription n'est en aucun cas le reflet d'autorisations des produits ni des sites de fabrications, qui restent du ressort des AC nationales (54).

En effet, ce programme de pré-qualification n'a pas pour vocation de perdurer et de remplacer les AC, mais plutôt de leur apporter un support dans leurs différentes fonctions (42). De plus, ce système a une limite : celle de travailler avec des experts / agents des AC nationales qui, pendant, qu'ils travaillent à l'OMS, ne peuvent travailler au sein des AC de leur pays (4).

Pour poursuivre ce but, l'OMS propose à des agents de ces autorités de venir travailler au siège de l'OMS, dans le programme de pré-qualification, pendant 3-4 mois (42). Ce sont ainsi 28 évaluateurs qui ont été formés depuis novembre 2006 et 7 inspecteurs depuis mars 2014 (jusqu'en février 2016) (55). L'OMS organise aussi des sessions de formation à destination des fabricants et des évaluateurs des AC nationales. Ce fut par exemple le cas en 2008 avec l'organisation d'une session de formation réglementaire qui a impliqué une évaluation conjointe entre l'OMS, l'EMA et les AC africaines d'un dossier préalablement évalué pour inscription sur la liste des médicaments pré-qualifiés. (4)

Parce que l'enregistrement par les AC nationales est souvent longue, jusqu'à 2-3 ans (56), l'OMS a mis en place, en 2012, la **procédure (ou phase) d'enregistrement collaborative**. Cette procédure, basée sur le volontariat, permet le partage des évaluations de l'OMS (évaluation scientifique et inspection) avec les AC des pays membres de l'OMS. La procédure est déclenchée à la demande le plus souvent du fabriquant titulaire d'un médicament inscrit sur la liste des médicaments pré-qualifiés évalué par l'OMS. Le demandeur dépose le même dossier auprès de l'AC dans laquelle il souhaite obtenir une AMM que celui déposé à l'OMS, ou simplifié, avec de plus la possibilité d'apporter des modifications mineures si nécessaire (pour adapter le labelling par exemple). Une fois ces évaluations en sa possession, l'AC a 90 jours pour évaluer la demande et 30 jours supplémentaires pour faire savoir sa décision quant à l'octroi ou non de l'AMM au titulaire du produit inscrit sur la liste pré-qualifiée et à l'OMS (*Figure 6).* L'AC peut refuser de travailler selon cette procédure et n'a aucune obligation de suivre les résultats des évaluations de l'OMS, mais elle se doit d'en discuter avec elle si elle ne les suit pas. Une fois l'AMM octroyée dans les pays souhaités, il est fortement conseillé au titulaire des AMM de soumettre les modifications de son produit simultanément aux AC ayant délivré l'AMM et à

l'OMS. De la même manière les évaluations des modifications par l'OMS sont partagées avec les AC, tout comme les décisions de retrait du médicament de la liste pré-qualifiée ou de la suspension d'AMM par l'AC). (57)

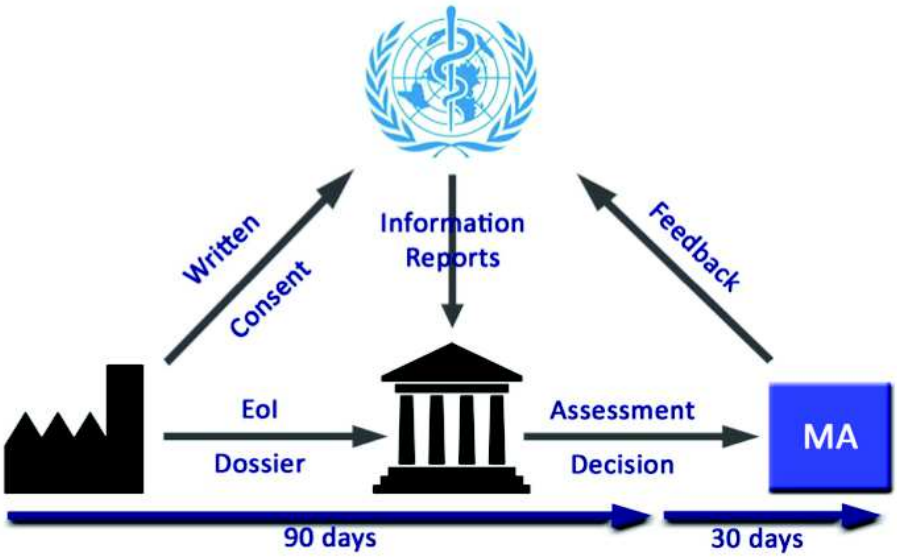


Figure 6 : Procédure de collaboration entre l'OMS et les AC des PMA
(EoI : expression of interest, MA : market autorisation)

En outre, ce programme améliore la collaboration au niveau régional entre les différentes AC pour mener des inspections simultanées par exemple (58).

Elle permet de plus de réduire le temps nécessaire pour délivrer les AMM par les AC nationales, puisque celles-ci attendaient très souvent l'issue de l'évaluation par le programme de pré-qualification de l'OMS avant d'évaluer / autoriser les demandes d'AMM (5).

Depuis 2013 ce sont 30 pays, pour la plupart africains, qui ont participé au programme collaboratif d'enregistrement, après sollicitation de l'OMS. Ils ont permis d'octroyer 215 AMM pour 88 médicaments par 23 AC (*Figure 7*) à la date du 15 mai 2017,

pour la moitié des antirétroviraux (57). En mars 2014, les AC ont délivrés une AMM en moins de 60 jours pour 8 des 16 produits autorisés à ce moment (59).

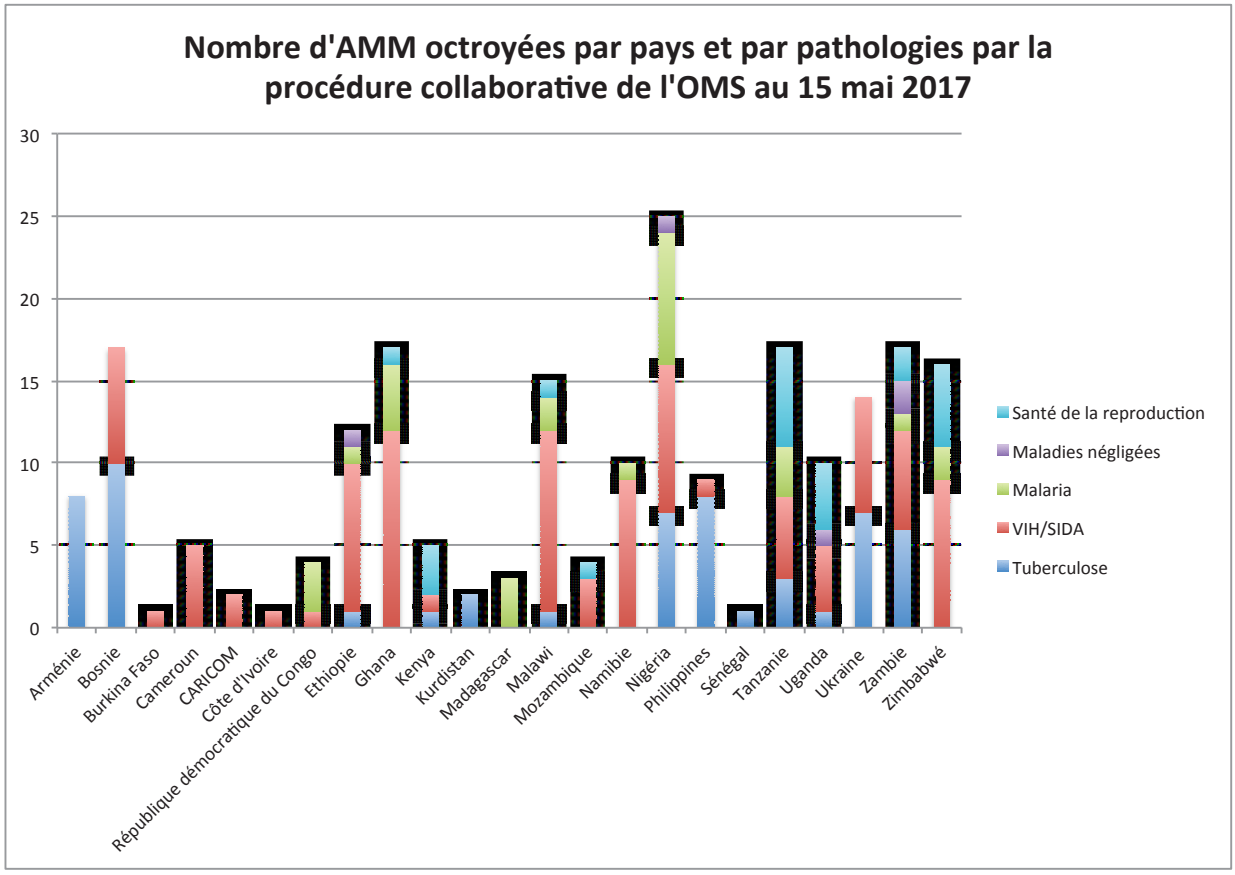


Figure 7 : Nombres d'AMM octroyées par pays et par pathologies par la procédure collaborative de l'OMS au 15 mai 2017

Forte de l'expérience de cette première procédure collaborative, l'OMS a mis en place, de 2015 à 2017, **une phase pilote pour une nouvelle procédure d'enregistrement du même type** (60).

Cette dernière permettra le partage d'information entre les évaluations (scientifiques et inspections) faites par les AC strictes telles que la FDA, l'EMA, et les AC des PMA pour accélérer l'enregistrement de médicaments (autant innovateurs que génériques) par ces derniers. Elle a été développée par l'OMS, l'EMA et une industrie pharmaceutique.

Dans ce cadre, l'EMA a partagé ses évaluations pour des produits ayant obtenu une AMM par la voie centralisée ou une opinion scientifique par l'article 58 (30). (37)

Elle est déclenchée par l'OMS pour des médicaments pré-qualifiés d'intérêt majeur pour la santé publique (tels que les médicaments contre le VIH/SIDA, tuberculose, paludisme). L'industrie pharmaceutique, dépose auprès de l'AC du pays dans lequel il souhaite obtenir une AMM pour son produit, le même dossier que celui déposé auprès de l'AC stricte après son accord. Le dossier, selon le format CTD, peut contenir quelques modifications / simplification (60) et des études de stabilité supplémentaires adaptées aux conditions de stockage dans les pays destinataires du produit (61) si nécessaire. L'autorité compétente a 90 jours pour rendre son avis sur la demande d'AMM. (37)

Il est de la responsabilité de l'AC de mettre en place avec le demandeur les mesures de réduction des risques et de pharmacovigilance (37).

Les modifications seront soumises de la même façon à la SRA et à l'AC (37).

Le rôle de l'OMS est de coordonner le travail entre le demandeur, les AC nationales et les AC strictes. Elle peut aussi aider les AC nationales dans la rédaction des rapports d'évaluation et organiser des réunions entre le demandeur et les AC nationales, auxquelles les AC strictes peuvent être conviées. (37)

Cette phase pilote a été appliquée pour 3 produits autorisés par la voie centralisée et un produit évalué selon l'article 58 (38). A l'heure actuelle, les mêmes AC nationales des pays de la phase collaborative précédente participent à cette phase pilote (au nombre de 30, pour la majorité africaines (37). Elle a notamment permis l'enregistrement d'un traitement contre le VIH pour les enfants dans 5 pays africains sur les 11 dans lesquels la demande avait été déposée. L'évaluation a été conduite en moins de 7 mois en comparaison aux 24 mois usuels, en moyenne. (30)

La mise en place de cette phase pilote a permis de réduire le temps nécessaire pour l'enregistrement de médicaments inscrits sur la liste des médicaments pré-qualifiés évalués par l'EMA en 3 à 12 mois au lieu des 24 mois nécessaire auparavant (38).

Par ailleurs, cette procédure collaborative a les capacités d'améliorer et d'harmoniser les exigences et les capacités réglementaires des AC nationales. La phase pilote avait ainsi pour objectif d'améliorer l'expertise réglementaire de 5 à 10 AC nationales notamment des PMA. Dans ce même objectif d'harmoniser les capacités réglementaires et de simplifier (et d'accélérer) les évaluations des AC nationales, la plupart des AC (africaines tout du moins) demandent que les dossiers soient maintenant déposer selon le format CTD dans le cadre de l'initiative d'harmonisation africaine (4). (60)

La phase pilote est maintenant terminée et les recommandations de l'OMS pour cette nouvelle procédure collaborative sont en seconde phase de consultation publique. Elles devraient être terminées pour fin 2017. La procédure collaborative dans sa version finale (*Figure 8*) permettra l'enregistrement de médicaments chimiques par les AC nationales de produits évalués par les AC strictes, inscrits ou non sur la liste des médicaments pré-qualifiés. Cette ouverture répond à une des attentes des AC nationales, à savoir, l'enregistrement de médicaments traitants de pathologies chroniques telles que le cancer, le diabète, enregistrements qui n'étaient pas possible avec la première procédure collaborative d'enregistrement (46). Cependant, il restera à voir si les produits ainsi autorisés pourront être achetés par les systèmes de soins de ces PMA. (60)

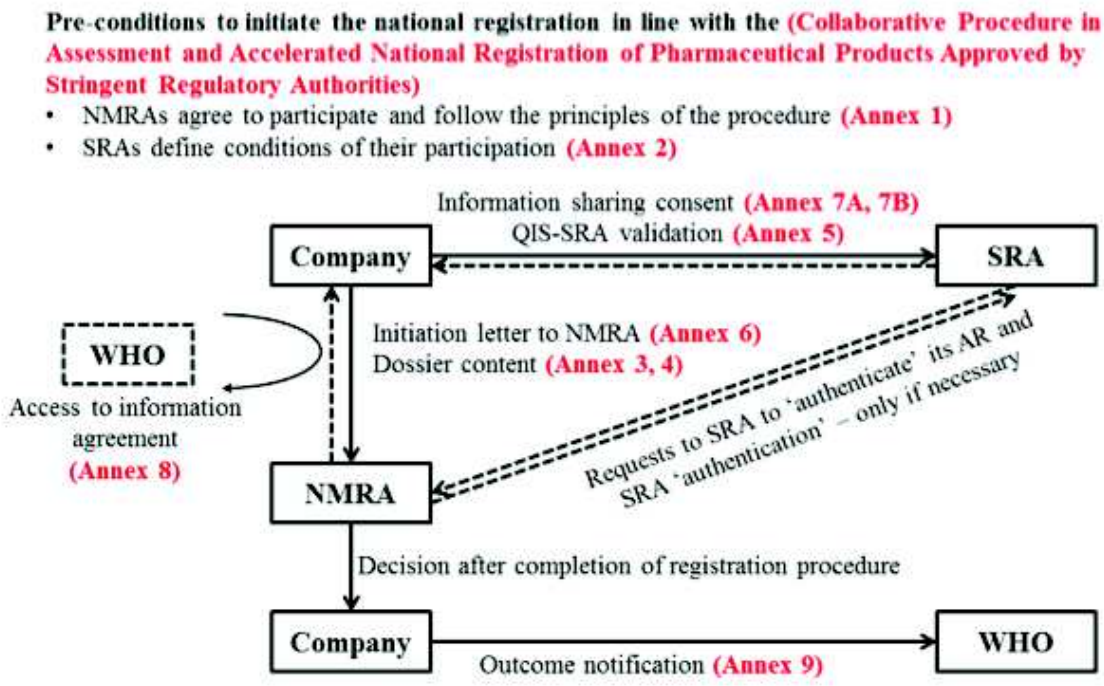


Figure 8 : Résumé de la procédure collaborative pour des médicaments approuvés par des AC strictes de réglementation des médicaments et les documents nécessaires (Projet de l'OMS) (55)

Le programme de pré-qualification de l'OMS permet l'évaluation scientifique des médicaments (qualité, efficacité, sécurité), mais aussi l'inspection des sites de fabrication, le contrôle qualité des produits de la liste des médicaments pré-qualifiés et la gestion des modifications. L'OMS a en ce sens un rôle semblable à celui d'une AC, avec un partenariat important avec la FDA et l'EMA et grandissant avec les AC nationales. Son travail, de part ses différents versants, est supporté par la plupart des gouvernements des PMA (5)

La liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS permet un accès mondial à des médicaments essentiels, de qualité, à travers les organismes internationaux d'achat. Cependant, ce programme ne permet pas l'attribution automatique d'AMM par les AC nationales souhaitant utiliser les médicaments de cette liste par leurs systèmes de soins. Et parce que le programme de pré-qualification de l'OMS a de moins en moins de ressources

pour évaluer les demandes d'inscription de produit sur sa liste (62), l'OMS a mis en place des procédures d'enregistrements collaboratives et des programmes de formation à destination des agents des AC des PMA. Ces agents acquièrent de l'expérience lors de leur participation à l'évaluation des dossiers et lors de la réalisation des inspections avec les évaluateurs de l'OMS dans le cadre de l'évaluation des dossiers pour leur inscription sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS. Ces différents programmes, procédures permettent d'améliorer et d'harmoniser les capacités réglementaires des AC des PMA conduisent à une augmentation du nombre de médicaments de qualité, efficaces et sûrs sur le marché mondial.

En parallèle, les AC nationales des pays à faible et moyen revenus collaborent pour harmoniser leurs capacités réglementaires. Elles s'organisent sous forme de réseaux régionaux réglementaires (9). En 2009, l'harmonisation règlementaire pour les médicaments en Afrique : AMRH (African Medicines Regulatory Harmonization) fut créée avec le principal but d'harmoniser l'environnement réglementaire en Afrique de l'Est, en mettant en place notamment un enregistrement centralisé (46). Ailleurs dans le monde, d'autres associations de ce type existent. En Asie, l'association des nations du sud est de l'Asie : ASEAN (Association of Southeast Asian Nations) depuis 1967 (63) et le réseau panaméricaine pour l'harmonisation réglementaire des médicaments en Amérique latine : PANDRH (Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization) depuis 1999 (13)(64), œuvrent dans ce sens. L'EMA fait des efforts pour s'aligner à travers l'article 58 sur ces réseaux régionaux (9).

En 2010, l'OMS a piloté en collaboration avec la Communauté de l'Afrique de l'Est (CAE) l'évaluation conjointe d'un anti-rétroviral et d'un antituberculeux par des évaluateurs des pays de la CAE et de l'OMS. Cette collaboration a conduit à l'inscription de ces produits sur la liste de médicaments pré-qualifiés et à la délivrance d'AMM par les pays de la CAE (65). Elle a résulté, plus récemment, à l'inscription sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS et à la délivrance d'AMM pour 5 produits par les pays de la CAE (66). La CAE, composée du Burundi, Kenya, Rwanda, Soudan du Sud, Tanzanie et Ouganda participe à l'AMRH (67).

Les voies réglementaires particulières mises en place par la FDA et par l'EMA ainsi que la pré-qualification de l'OMS permettent depuis les années 2000 un meilleur accès à des médicaments de qualité, sûrs et efficaces dont ont besoin les populations à faible et moyen revenus. Le PEPFAR (FDA) (seule voie à délivrer des AMM) et le système de pré-qualification de l'OMS ont permis une révolution quant à l'accès des médicaments traitant du VIH, par le travail collaboratif de la FDA, l'OMS et les AC nationales. Puis l'instauration de l'article 58 a permis l'ouverture à des traitements innovants traitant d'autres maladies tropicales. L'OMS participe à ces évaluations pour pré-qualifier ces médicaments. Si l'OMS sait sans problèmes évaluer les demandes d'inscription de génériques, elle s'appuie de façon importante sur les évaluations des AC strictes pour les médicaments innovants.

La mise en place récente de la procédure collaborative d'enregistrement entre l'OMS, les AC strictes de réglementation des médicaments et les AC nationales pour l'enregistrement de médicaments approuvés par les AC strictes dans les pays à faible et moyen revenus continuera à répondre aux besoins médicaux de ces populations. Elle

permettra en outre d'harmoniser les procédures réglementaires des AC nationales pour conduire dans le futur à leur autonomie dans ce domaine.

Après avoir étudier les mécanisme de délivrance d'AMM / d'opinion / de CPP par les AC strictes de réglementation des médicaments à travers différentes voies réglementaire, nous allons aborder en seconde partie l'histoire réglementaire de Pyramax®, traitement de l'accès palustre simple ayant obtenu une opinion scientifique selon la voie de l'article 58 du règlement européen.

II. Histoire de Pyramax®

A. Rappel sur l'agent du paludisme et ses traitements

Le paludisme reste à l'heure actuelle responsable d'un nombre important de décès dans le monde, plus particulièrement en Afrique subsaharienne et chez les enfants, d'après l'OMS. En 2015, le parasite a causé 212 millions de cas palustres et 429 000 décès dont 92% en Afrique. Les enfants de moins de 5 ans sont les plus exposés avec plus des deux tiers des décès survenant dans cette tranche d'âge. Malgré le fait que l'incidence, la mortalité et notamment celle chez les enfants aient diminué de plus de 20% entre 2010 et 2015, le parasite est toujours la cause de trop nombreux cas palustres et de décès. (68)

L'agent responsable du paludisme est le parasite du genre *Plasmadium*. Il existe 5 espèces pouvant infecter l'Homme dont nous en retiendrons les deux plus dangereuses : *Plasmodium falciparum*, largement présente en Afrique et responsable de la plupart des cas mortels, et *Plasmodium vivax*, retrouvé majoritairement en dehors de l'Afrique. Le parasite est transmis par la piqûre des moustiques femelles du genre *Anopheles*. (68)

Lorsqu'un anophèle femelle se nourrit sur un humain infecté par Plasmodium, le moustique ingère ce dernier sous forme de gamétocytes. Ces derniers se développent en son sein pour évoluer en sporozoïtes. Lesquels seront relargués dans le sang d'un humain sain lors d'un prochain repas de l'anophèle. C'est le cycle sporogonique, phase de reproduction sexuée du parasite.

Une fois dans l'homme, les sporozoïtes vont migrer et infester les cellules du foie en 30 minutes. Après quelques jours de maturation, ils vont éclater pour libérer des mérozoïtes dans la circulation sanguine. A noter qu'il existe une phase quiescente hépatique notamment pour l'espèce vivax, inexistante pour falciparum, responsable de reviviscences tardives.

Une fois libérés dans le sang, les mérozoïtes vont pénétrer dans les globules rouges (GR), puis, arrivés à maturation (au bout de 48-72h selon les espèces) sous forme de schizontes, ils vont entrainer une hémolyse des GR infestés et une intégration dans de nouveaux GR. (69) (*Figure 9*)

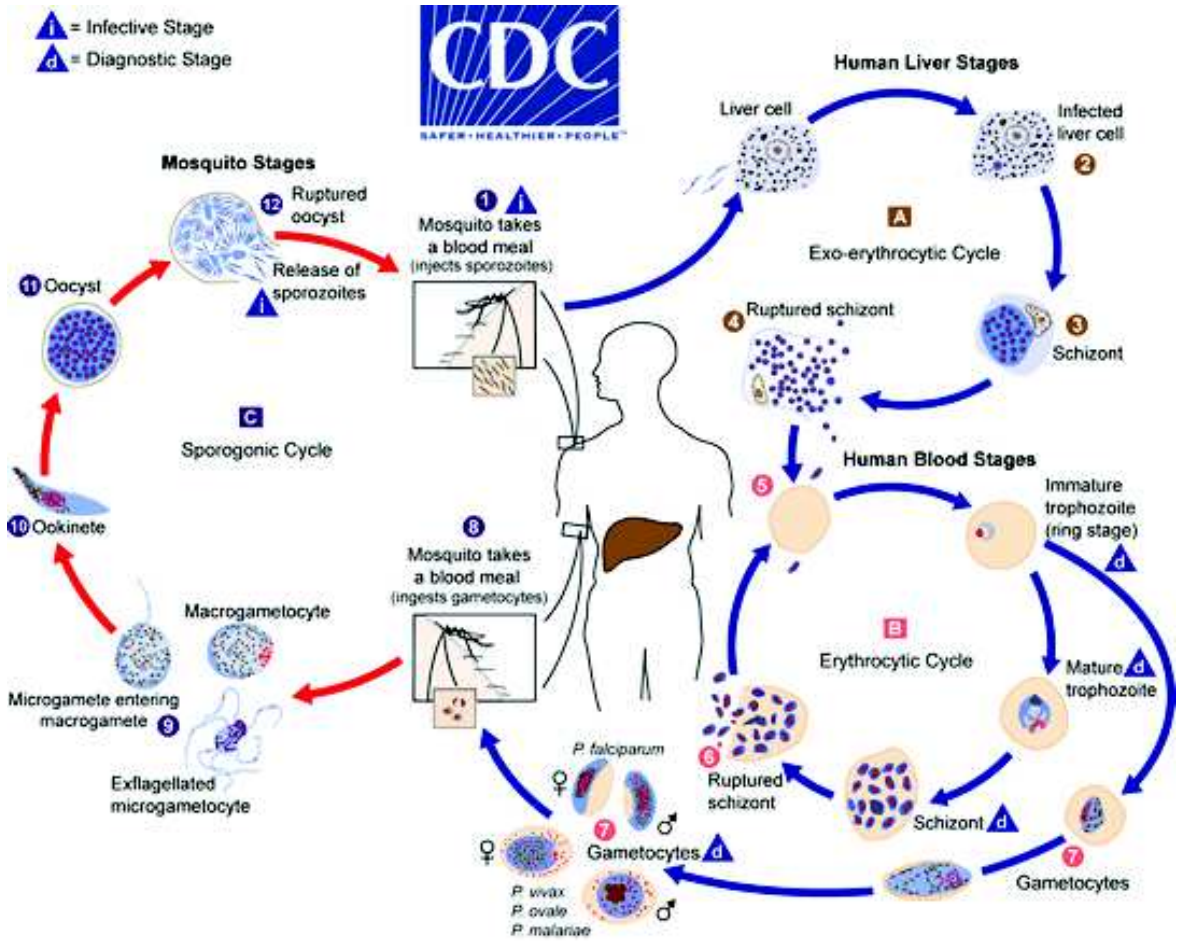


Figure 9 : Cycle de vie de Plasmodium

Cliniquement, le paludisme se caractérise par l'apparition de fièvres, maux de tête et frissons au bout de 7 jours ou plus (généralement 10 à 15 jours) après la piqûre infectante du moustique. S'il n'est pas traité dans les 24 heures, le paludisme à *Plasmodium falciparum* peut évoluer vers une affection sévère souvent mortelle. Dans les zones de transmission modérée à intense, les personnes développent une immunité après des années d'exposition, qui n'est cependant pas une immunité totale mais qui protège des cas les plus graves. Les enfants n'ont pas encore cette immunité, ce qui explique la forte mortalité dans ce groupe d'âge dans ses zones. (68)

L'OMS, dans sa 3ème édition des « Recommandations pour le traitement du paludisme » conseille, suite au développement de résistance à l'artéminisinine, les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) comme traitement précoce du paludisme. Ces combinaisons sont l'association d'artémisinine avec d'autres molécules. (68) Ainsi, l'OMS recommande le traitement, une fois le diagnostic posé, de l'accès palustre simple (*P. falciparum* ou *P. vivax*) chez les adultes (hormis les femmes enceintes pendant le premier trimestre) et les enfants, par une CTA parmi les 5 suivantes :

- arteméther + luméfantrine
- artésunate + amodiaquine
- artésunate + méfloquine
- dihydroartéminisine + pipéraquine
- artésunate + sulfadoxine – pyriméthamine

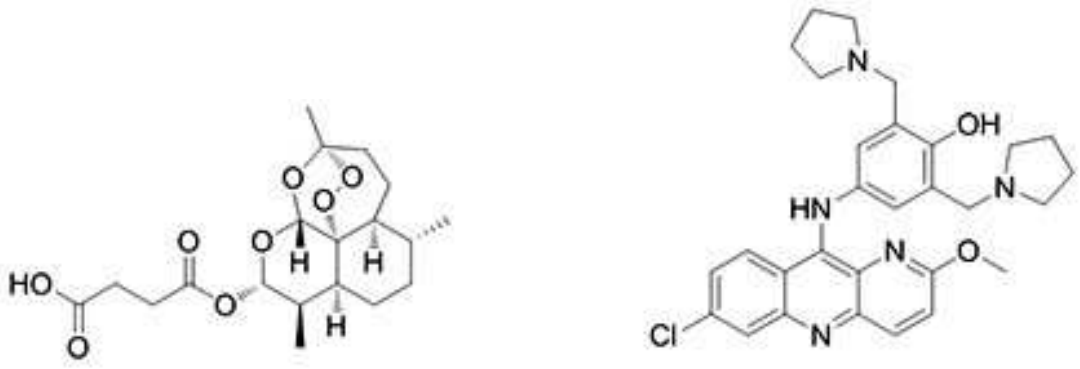
Pour chacune de ces CTA, la durée du traitement est de 3 jours.

D'autres combinaisons existent mais ne sont pas encore recommandées par l'OMS. C'est le cas de l'association artésunate + pyronaridine pour laquelle, à la date de la

rédaction des recommandations, il manquait des données d'efficacité et de sécurité pour qu'elle soit recommandée. (68)

B. Une nouvelle CTA : Pyramax®

Pyramax® est une nouvelle combinaison fixe de 2 molécules : arténusate, dérivé de l'artéminisine et pyronaridine (*Figure 10)*. Elle est indiquée dans le traitement de l'accès palustre non compliqué du paludisme à P. falciparum ou P. vivax chez les adultes et chez les enfants (70). Deux formes ont été développées par le laboratoire pharmaceutique : la forme comprimé pour les adultes et la forme granule à disperser dans l'eau pour les enfants. La forme adulte est dosée à 180mg de pyronaridine tétraphosphate et 60mg de artésunate, la forme pédiatrique respectivement à 60 et 20mg. (71)



Artésunate Pyronaridine

Figure 10 : Formules chimiques des substances actives de Pyramax® (72)

L'association de ces 2 molécules a une action schizonticide sur les formes sanguines des parasites *P. falciparum* et *P. vivax* (71).

L'artesunate est un dérivé de l'artéminisine, substance isolée de la plante *Artemisia annua* (73), composé naturel. Le mécanisme d'action exact des dérivés de l'artéminisine n'est pas connu. Deux hypothèses d'action existent : formation de « radicaux libres » dans le parasite et altération des canaux des pompes calciques nécessaires à ce dernier pour vivre (74).

La pyronaridine est une molécule synthétisée depuis les année 1970 en Chine (73). Elle agit en bloquant la formation d'hémozoïne par le parasite. L'hème-fer (II) est toxique pour le parasite, c'est pourquoi il forme des agrégats hème-fer (III), nommé hémozoïne, non toxiques pour Plasmodium (75). La pyronaridine, en se complexant avec l'hème, inhibe la dégradation de l'hème et favorise la lyse des GR induite par cette dernière (71).

1. La naissance d'une collaboration : Shin Poong Pharmaceuticals et Medicines for Malaria Venture (MMV)

Pyramax® a été co-développé par Medicines for Malaria Venture (MMV) et Shin Poong Pharmaceuticals (76).

MMV est un partenariat pour le développement de produit (PDP), créé en 1999 et basé en Suisse. Il est leader dans la recherche, le développement et l'accès à des prix abordables de traitements contre le paludisme. Son portfolio contient 65 projets, conduits avec ses nombreux partenaires (plus de 400) : industriels, académiques. Depuis sa création, il a ainsi permis la commercialisation de 6 nouveaux médicaments antipaludéens dont des

formes pédiatriques adaptées au traitement du paludisme chez les plus jeunes. Pyramax® et Eurartesim® en sont 2 exemples. (77) (78)

En 2015, il a complété son portefeuille de produits avec deux nouvelles CTAs développées par un autre PDP : DNDi (Drugs for Neglected Disease sinitiative), portant ainsi le nombre de médicaments antipaludiques approuvés à 8 (79). DNDi est une organisation de recherche et de développement non lucrative qui œuvre pour le développement de médicaments traitant les maladies négligées (Leishmaniose, maladie de Chagas) (80).

Shin Poong Pharmaceuticals est une industrie pharmaceutique basée en Corée du Sud (Séoul) et créée en 1962. Dès le milieu des années 1980, elle a travaillé avec l'OMS et d'autres organisations non gouvernementales. En 1990, l'entreprise est devenue publique. (81)

En 1999, suite au besoin de développer une nouvelle combinaison thérapeutique pour le traitement du paludisme : artésunate + pyronaridine, l'OMS a mis en place MMV. MMV est ainsi une organisation indépendante qui travaille en étroite collaboration avec l'OMS (82). Shin Poong accepta de s'occuper du développement de ce nouveau traitement. MMV apporta son expertise scientifique sur la réalisation des essais cliniques, tant au niveau de leur développement que pour leur coordination au niveau international. Ce qui permit à Shin Poong de se concentrer sur le développement et la production du produit. L'industrie se chargea de plus de la préparation du dossier sur le plan réglementaire. Le partenariat entre MMV et Shin Poong permet aujourd'hui de travailler sur l'accès et la distribution du médicament. (59)

MMV a de plus aidé Shin Poong sur le plan réglementaire du projet. En effet, les PDP s'investissent de plus en plus dans les affaires réglementaires en parallèle de leur rôle dans la mise en place des programmes de développement des nouveaux médicaments. Les 2 domaines sont de fait étroitement liés et des échanges tardifs avec les AC et l'OMS quant à leur plan de développement peuvent conduire à de lourds retards d'accès aux marchés de leurs produits. (13)

2. Opinion scientifique et inscription sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS

Pour l'instruction du dossier de Pyramax®, MMV et Shin Poong ont choisi la procédure de l'article 58 du règlement européen afin d'obtenir directement l'inscription de ce dernier sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS (9).

Forme adulte - comprimé de Pyramax® :

Pyramax® fut éligible le 2 juin 2006 pour l'article 58.

Le laboratoire ne demanda pas d'avis scientifique au CHMP préalablement à la demande d'opinion scientifique. Au niveau mondial aucun pays n'avait autorisé ce produit à cette date.

Dans le cadre de l'article 58, le dossier fut déposé à l'EMA le 9 avril 2010. L'indication demandée était : « Traitement de la forme aiguë, non compliquée du paludisme, causée par *Plasmodium falciparum* ou par *Plasmodium vivax* chez les patients pesant 15 kg et plus. Pyramax est efficace contre les formes résistantes ou susceptibles d'être résistantes

de *Plasmodium falciparum* et peut être utilisé pour traiter les patients connus pour être résistants aux autres traitements. »

En date du 26 mai 2010, la procédure débuta avec la France comme pays rapporteur et les Pays-Bas comme pays co-rapporteur.

Les premiers rapports d'évaluation furent disponibles pour tous les membres du CHMP 80 jours après le début de la procédure (17-18 août 2010) conformément au calendrier de la procédure.

A J120 (24 septembre 2010), la liste de questions préparée lors de la séance du 20-23 septembre 2011 du CHMP par les différents acteurs (dont les experts de l'OMS) fut envoyée au demandeur.

Le 20 mai 2011, le demandeur adressa ses réponses à l'EMA permettant le redémarrage du calendrier d'évaluation 8 mois après l'arrêt d'horloge (J121).

A J150 (9 juillet 2011), dans le cadre du second tour de la procédure, les rapporteurs ont fait circuler leur rapport commun d'évaluation aux membres du CHMP et aux experts de l'OMS.

Lors de la réunion du 18-21 juillet 2011 du CHMP (J180), une liste de questions résiduelles après analyse des réponses du demandeur fut préparée pour être envoyée à ce dernier.

Le laboratoire répondit à ces questions le 18 octobre 2011. Les rapporteurs, comme précédemment rédigèrent un rapport commun sur les réponses du demandeur. Un groupe d'expert discuta fin 2011 sur les questions émises par le CHMP. Les questions résiduelles furent envoyées le 9 janvier 2012. Lors d'une explication orale avant la réunion du CHMP du 16-19 janvier 2012, l'industriel répondit le 18 janvier aux dernières questions émises par le CHMP le 9 janvier et exposa ses questions résiduelles.

Après circulation du rapport commun des rapporteurs le 9 février 2012 sur les dernières questions résiduelles, le CHMP, lors de sa réunion du 13-16 février 2012, a adopté une opinion positive le **16 février 2012** (J210).

L'EPAR fut adopté le 29 juin 2012 (J300) (83) (23).

En résumé (*Figure 11*), Pyramax® a reçu son opinion scientifique plus de 5 ans et demi après avoir été éligible à la procédure de l'article 58 et près de 2 ans après avoir déposé le dossier dans le cadre de l'article 58. Le calendrier de la première phase de la procédure fut globalement bien respecté avec un retard de 10 à 20 jours par rapport aux échéances réglementaires. A l'opposé, la seconde phase de la procédure fut plus longue du fait du nombre d'étapes supérieur à celui défini. Le CHMP a bénéficié de l'expertise de l'OMS avec la participation d'experts sur le paludisme lors de l'évaluation de Pyramax® (29).

En **mai 2012**, soit 3 mois après avoir reçu une opinion positive par le CHMP, Pyramax® (comprimés) a été ajouté à la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS. Shin Poong a déposé, à la suite de l'inscription de son produit sur cette liste, des demandes d'AMM auprès des AC nationales de la sous-région du Grand Mékong (29). A l'heure actuelle, la forme adulte de Pyramax® est autorisée dans 20 pays d'Asie et d'Afrique (*cf II.B.3. Délivrance des AMM par les AC nationales*).

Pyramax® est ainsi la première combinaison à base d'artémisinine à avoir été autorisée par une AC stricte de réglementation des médicaments et à avoir obtenu une opinion scientifique par la voie de l'article 58 du règlement européenne. Il est de plus le premier médicament antipaludique développé par Shin Poong à être inscrit sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS. (76)

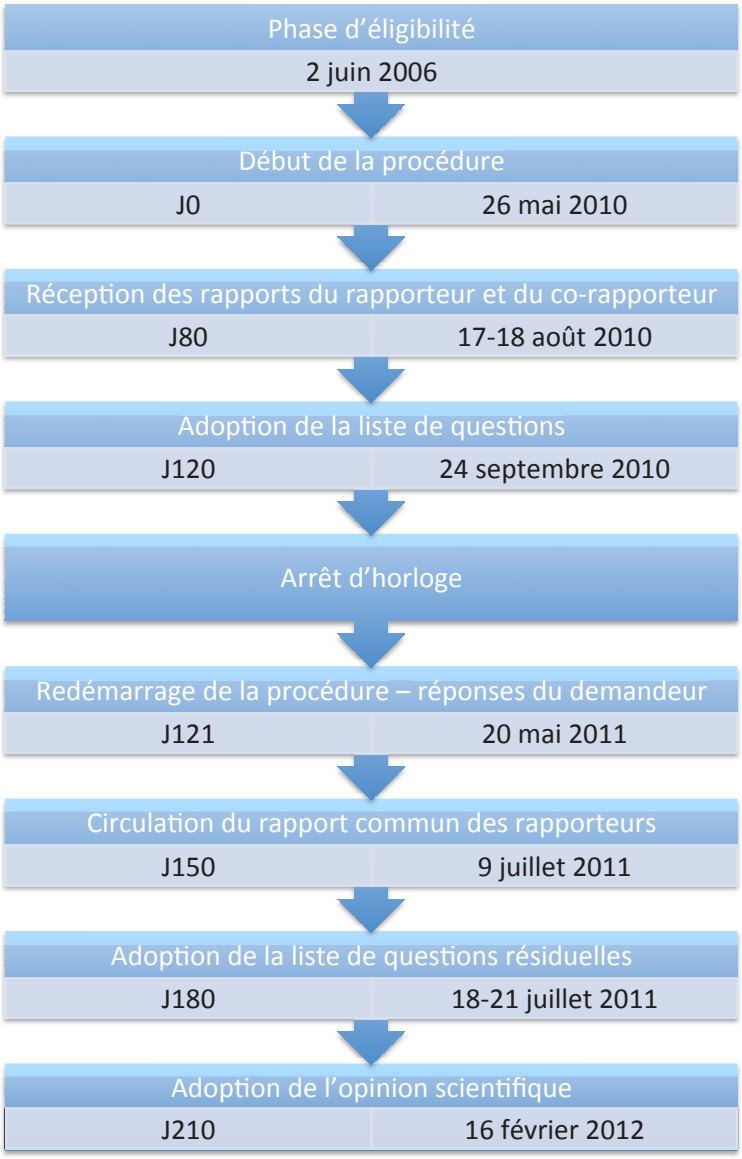


Figure 11 : Procédure d'adoption de l'opinion scientifique par le CHMP par la procédure de l'article 58 de Pyramax®

En parallèle de cette procédure, Pyramax® a reçu une AMM de l'AC de Corée : la KFDA (Korea Food and Drug Administration – AC dite stricte de réglementation des médicaments), pays d'origine de Shin Poong le **17 août 2011**. Il est habituel que l'industriel demande une AMM dans le pays de sa maison mère avant de déposer son dossier pour évaluation par l'article 58 (9).

Le développement de Pyramax® (pyronaridine tetraphosphate / artésunate) a été réalisé en différentes étapes, durant lesquelles plusieurs études cliniques ont été conduites. Shin Poong a tout d'abord mené une étude de phase I pour tester le produit chez des volontaires sains adultes. Puis il a mis en place deux études de phase II pour déterminer la dose à utiliser et étudier sa pharmacocinétique. L'une des études a porté sur des enfants et l'autre sur des adultes, tous contaminés par *Plasmodium falciparum* (formes non compliquées).

Cinq études de phases III ont été menées pour étudier l'efficacité et la sécurité de Pyramax® (180/60mg). Les trois premières ont été réalisées sur des patients (adultes ou enfants) atteints de formes non compliquées à *Plasmodium falciparum*. Deux études de non infériorité ont permis de comparer Pyramax® aux traitements de référence (méfloquine/artsunate et artémether/luméfantrine) chez 2 543 patients asiatiques et africains (adultes et enfants de plus de 20 kg). Le principal critère d'évaluation était la PCR corrigée avec la réponse adéquate clinique et parasitologique (critère défini par l'OMS) à 42 jours.

La troisième étude a été menée chez des enfants africains de moins de 12 ans, pesant de 6 à 25 kg, pour tester l'efficacité et la sécurité d'une forme pédiatrique sous forme de granules de dosage 60/20 mg. Ce qui a permis de fournir des données pour l'utilisation de Pyramax® chez les enfants.

Enfin, deux études de phase III ont été réalisées chez des adultes et des enfants atteints de paludisme à *Plasmodium vivax* pour tester l'efficacité et la sécurité de Pyramax® chez ces populations. Ces études menées chez 456 patients en Asie et comparant Pyramax® au traitement de référence (chloroquine) ont montré la non infériorité de la nouvelle CTA - PCR corrigée à 28 jours (73).

Le principal risque identifié lors des études cliniques fut l'hépatotoxicité de Pyramax® (cytolyse hépatique avec augmentation des ASAT et des ALAT). Des données recueillies ont montrées que, potentiellement, cette hépatotoxicité était plus importante quand Pyramax® était ré-administré pour traiter une nouvelle infection par le paludisme. Shin Poon a donc prévu de réaliser des études cliniques pour comprendre le mécanisme d'action de l'hépatotoxicité de Pyramax® et étudier cette dernière après ré-administration de Pyramax® chez des volontaires sains et des patients infestés par *Plasmodium falciparum*.

C'est la raison pour laquelle, après avis du groupe d'experts, composé d'experts de l'OMS et d'un observateur d'une AC africaine, qui s'est réuni le 9 décembre 2011, la combinaison à base d'artémisinine a été limitée dans un premier temps au traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* et *vivax* dans les zones de faible transmission paludique dans lesquelles des résistances aux combinaisons à base d'artémisinine apparaissent (i.e. en Asie). Un plan de gestion des risques, pour notamment surveiller le risque hépatique a dû être mis en place par Shin Poong. Dans ce cadre, les systèmes de pharmacovigilance efficients des pays d'Asie dans lesquels Pyramax® sera utilisé pourront, d'après les experts, surveiller les évènements hépatiques.

Pyramax® est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie hépatique sous-jacente ou présentant des tests hépatiques anormaux. Les études évaluant l'administration de doses répétées de Pyramax® par Shin Poong sont attendues pour décider de l'extension ou non de l'utilisation de la CTA dans les pays à forte prévalence paludique (i.e. Afrique équatoriale). Une fois le produit autorisé en Afrique, Shin Poong devra mettre en place un registre des femmes enceintes traitées par Pyramax®.

La surveillance post opinion scientifique devra aussi porter sur l'utilisation de Pyramax® chez les populations spécifiques : patients avec le VIH/SIDA, patients malnutris et femmes enceintes.

En parallèle, une étude de phase III est en cours en Guinée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de la forme granule de Pyramax® chez la population pédiatrique (enfants âgés de 6 mois à 12 ans, pesant entre 5 et 25 kg) présentant un paludisme non compliqué à *Plasmodium vivax* ou à une combinaison des espèces de Plamodium. Pyramax® est comparé dans ce cadre à l'association artéméther/luméfantrine.

Shin Poong a mis en place un système de recueil des évènements indésirables lors des différents essais cliniques pour suivre notamment les évènements hépatiques. (29)(74)(83)

Au vu des éléments suscités, Pyramax® a reçu l'opinion scientifique en 2012 avec l'indication recommandée par le CHMP suivante : traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* et *vivax* chez les adultes et les enfants de plus de 20 kg, dans les zones de faible transmission avec des preuves de résistance à l'artémisinine. Pyramax® doit être utilisé en simple cure de 3 jours. Il peut être pris avec ou sans nourriture. Il doit de plus être administré dans des infrastructures où une surveillance de la fonction hépatique peut être surveillée. (83)

Les études de stabilité, adaptées et réalisées en conformité avec les standards de l'OMS, permettent de conserver les comprimés à une température en dessous de 30°C, pendant 24 mois. Les comprimés sont fabriqués en Corée.

Le 12 mars 2014, Shin Poong a déposé une modification de type II auprès de l'EMA afin d'élargir l'indication de Pyramax®. Après quoi, Pyramax® pourrait être utilisé comme traitement de nouveaux accès palustres non compliqués à *Plasmodium falciparum* ou *vivax* chez des patients ayant préalablement reçus ce dernier. La modification concerne aussi le traitement de ce type d'accès palustre dans toute zone impaludée, c'est-à-dire que ce soit en Asie ou en Afrique.

La procédure débuta le 28 mars 2014.

Les évaluations du rapporteur et du co-rapporteur circulèrent le 21 mai 2014 et le rapport du PRAC le 27 mai parmi les membres du CHMP. Le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committe), autre comité de l'EMA évaluant les risques en matière de pharmacovigilance, fut impliqué dans la procédure au vu des problèmes de pharmacovigilance ayant émanés lors de la première opinion scientifique de Pyramax® (84)(23).

Le dossier fut évalué par le CHMP, le PRAC et un groupe d'expert consultatif. Après plusieurs tours d'évaluation, impliquant plusieurs demandes d'informations complémentaires auprès du détenteur de l'opinion scientifique par les comités et réponses de ce dernier, le CHMP adopta une opinion scientifique positive le **19 novembre 2015**. Pyramax® peut maintenant être utilisé pour traiter les accès palustres non compliqués à *Plasmodium falciparum* et *vivax*, chez les adultes et les enfants de plus de 20 kg, dans toutes les zones impaludées et en traitement répété.

Le calendrier suivi pour l'évaluation de la modification de Pyramax® fut le même que celui pour un produit évalué par la voie centralisée. Cependant, au lieu de rendre son opinion scientifique en 90 jours (84), le CHMP a rendu son opinion en presque 2 ans. (*Figure 12*)

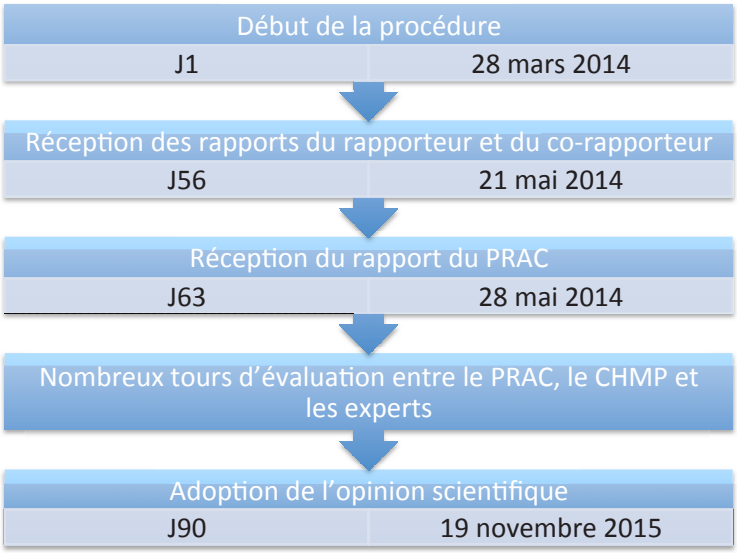


Figure 12 : Procédure d'adoption de l'opinion scientifique par le CHMP par la procédure de modification de type II (modification de l'indication) de Pyramax®

Les études non-cliniques menées ont permis d'évaluer l'hépatotoxicité de Pyramax®. Elles ont conclu à un mécanisme dose-dépendant semblable à celui du paracétamol, avec la formation d'un métabolite actif hépatotoxique, toxicité qui peut être traité par l'administration de glutathion.

La principale étude clinique ayant permis d'étendre l'indication de Pyramax® est l'étude du réseau Ouest Africain de Développement des Médicaments Antipaludiques (WANECAM - West African Network for Clinical Trials of Anti-malarial Drugs). Ce réseau permet la collaboration entre des pays africains de l'Ouest (Burkina Faso, Gambie, Guinée et Mali) et des pays du Nord (Allemagne, Angleterre, France et Suède) avec un financement de l'European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) (85). L'EDCTP développe de plus des centres de recherche clinique en Afrique pour permettre la réalisation des essais cliniques dans les meilleures conditions. (73)(85) Cette étude de phase IIIb/IV a évalué la sécurité et l'efficacité de l'administration répétée de différentes combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (développées par MMV) : pyronaridine / artesunate

(Pyramax®), dihydroartémisinine / pipéraquine (Eurartesim®) en comparaison aux combinaisons de traitement de première ligne : artéméther / luméfantrine ou artésunate / amodiaquine (suivant les centres) durant une période de 2 ans chez les adultes et les enfants atteints de formes non compliquées à *Plasmodium falciparum*. L'étude s'est déroulée en Afrique de l'Ouest, zone de transmission modérée du paludisme, de 2011 à 2016 et a inclus 4 757 patients. Ce sont 1 015 patients qui ont ainsi reçu Pyramax® (sous forme de comprimés chez les adultes et sous forme de granules chez les enfants). L'évaluation a été focalisée sur les résultats obtenus pour les patients ayant reçus Pyramax® sous forme de comprimés (patients pesant plus de 20 kg). Une analyse intermédiaire d'un sous-groupe de l'étude (patients ayant reçu l'association pyronaridine / artesunate comparés à ceux ayant reçus l'association artéméther / luméfantrine) a permis d'évaluer la sécurité de l'administration répétée de Pyramax® en recueillant la survenue d'évènements hépatiques, et de tous autres évènements indésirables. Les résultats de cette analyse, publiés en octobre 2015 (86), ont montré l'absence d'une augmentation de la fréquence et du type d'évènements indésirables lors du retraitement des patients par Pyramax® par rapport à ceux ayant reçu une seule cure. Après avis du groupe d'expert (qui s'est réuni le 30 mars 2015), le CHMP a donné une opinion scientifique positive pour étendre la possibilité de retraiter, en cas de réinfection, des patients ayant déjà reçu une cure de Pyramax®. La nécessité de réaliser des tests hépatiques systématiques avant le traitement des patients n'ayant pas de signes cliniques d'un tel problème a été supprimée. Cependant la contre-indication de ne pas traiter les patients atteints d'une maladie hépatique sous-jacente ou présentant des signes cliniques d'insuffisance hépatique perdure. (87)

Parallèlement, l'évaluation dans cette étude de l'efficacité de Pyramax® en cas de retraitement n'a pas montré de tendance à la diminution par rapport à son efficacité pour le traitement du premier accès palustre (87).

Un plan de gestion du risque a été mis en place afin d'instaurer des mesures appropriées de pharmacovigilance et une étude de phase IV. Celle-ci permettra de recueillir des données supplémentaires quant au retraitement par Pyramax® et à son utilisation chez des patients co-infectés (VIH, VHB) et autres populations spéciales (jeunes enfants). (87)

Entre la première (février 2012) et la seconde opinion scientifique (novembre 2015) adoptées par le CHMP, l'EMA a géré de nombreuses modifications de l'opinion scientifique (changements administratifs, changements du résumé des caractéristiques du produit - RCP) ainsi que l'évaluation de 4 PSURs qui ont conduit à l'ajout d'informations dans le RCP (88).

Forme pédiatrique - granules

Le besoin en médicaments antipaludéens de formulation pharmaceutique adaptée à la population pédiatrique est fort. De part ses différentes collaborations, MMV y a participé. Ainsi, Coartem® Dispersible (artéméther / luméfantrine), développé par Novartis en coopération avec MMV a été la première formulation pédiatrique d'une combinaison à base d'artémisinine à être lancée et inscrite sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS en 2009 (89). Sa formulation, permettant de cacher l'amertume des substances actives qui la compose, se disperse dans l'eau. (90) Fin 2015, ce sont plus de 300 millions de

cures du traitement qui ont été délivrées dans plus de 50 pays (91). Coartem® Dispersible est maintenant disponible dans plus de 30 pays d'Asie, d'Afrique et d'Afrique du Sud. D'après l'OMS, cette nouvelle forme pharmaceutique est considérée comme l'une des innovations qui a participé à la forte réduction (de 71%) depuis 2000 du taux de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique (91).

Le 10 octobre 2014, Shin Poong déposa une demande d'opinion scientifique pour évaluer la forme pharmaceutique granule pour suspension buvable de Pyramax®, formulation destinée au traitement des formes paludiques non compliquées à *Plasmodium falciparum* et *vivax* chez les enfants. L'association médicamenteuse, contenant 60mg de pyronaridine tetraphospate et 20mg d'artésunate, permettrait d'étendre la population cible de Pyramax® en traitant les enfants pesant de 5 à 20 kg. Cette demande suivit le même calendrier d'évaluation que celui d'une demande d'extension de gamme d'une AMM centralisée, en 210 jours d'évaluation (84) en collaboration avec l'OMS si approprié (23).

La procédure débuta le 29 octobre 2014.

Les rapports d'évaluation des rapporteurs circulèrent le 28 janvier 2015 (J80).

Le résumé de l'évaluation par le PRAC fut adopté le 12 février 2015 (J100).

Après la réunion mensuelle du CHMP, ce dernier envoya la liste de questions consolidées au demandeur le 27 février 2015 (J120).

Une réunion avec des experts fut organisée le 30 mars 2015 afin de répondre à certaines questions soulevées par le CHMP suite au premier tour d'évaluation de Pyramax® - forme pédiatrique.

Le demandeur répondit aux questions soulevées le 17 juillet 2015 (J121).

Après demande du CHMP, des inspections eurent lieu sur les sites coréens. Celles-ci ont porté sur la fabrication du produit fini entre le 20 et le 24 avril 2015 et sur la fabrication d'une des substances actives entre le 30 juin et le 2 juillet 2015.

Le 28 août 2015 le rapport commun des rapporteurs, après évaluation des réponses aux questions au demandeur, circula parmi les membres du CHMP (J150).

Le résumé de l'évaluation du PRAC ainsi que son opinion sur le plan de gestion des risques fut adopté le 10 septembre 2015 (J167).

Le CHMP adopta sur une liste de questions à envoyer au demandeur le 24 septembre 2015 (J180).

Auquel le détenteur de l'opinion scientifique répondit le 19 octobre 2015.

En date du **19 novembre 2015** (J210) le CHMP, au vu de l'ensemble des données soumises, adopta une opinion scientifique positive pour l'extension de gamme de Pyramax®. La forme pédiatrique de Pyramax® est indiquée dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* ou *vivax* chez les enfants pesant 5 à 20 kg. Elle est la première combinaison à base d'artémisinine à recevoir une opinion scientifique par la procédure de l'article 58 (92).

En résumé (*Figure 13*), le calendrier d'évaluation pour l'extension de gamme de Pyramax® fut suivi selon les recommandations de l'EMA. Seules quelques étapes ont été retardées d'une dizaine de jours. La phase d'explication orale avec le demandeur fut remplacée par l'envoi d'une seconde série de question lors du second tour de l'évaluation. Ainsi, l'opinion scientifique fut rendue en un peu plus d'un an. De plus, lors de l'évaluation de cette extension de gamme, le CHMP demanda, à la différence de l'évaluation de la première opinion scientifique, une inspection des sites de fabrication de Pyramax®. (84)

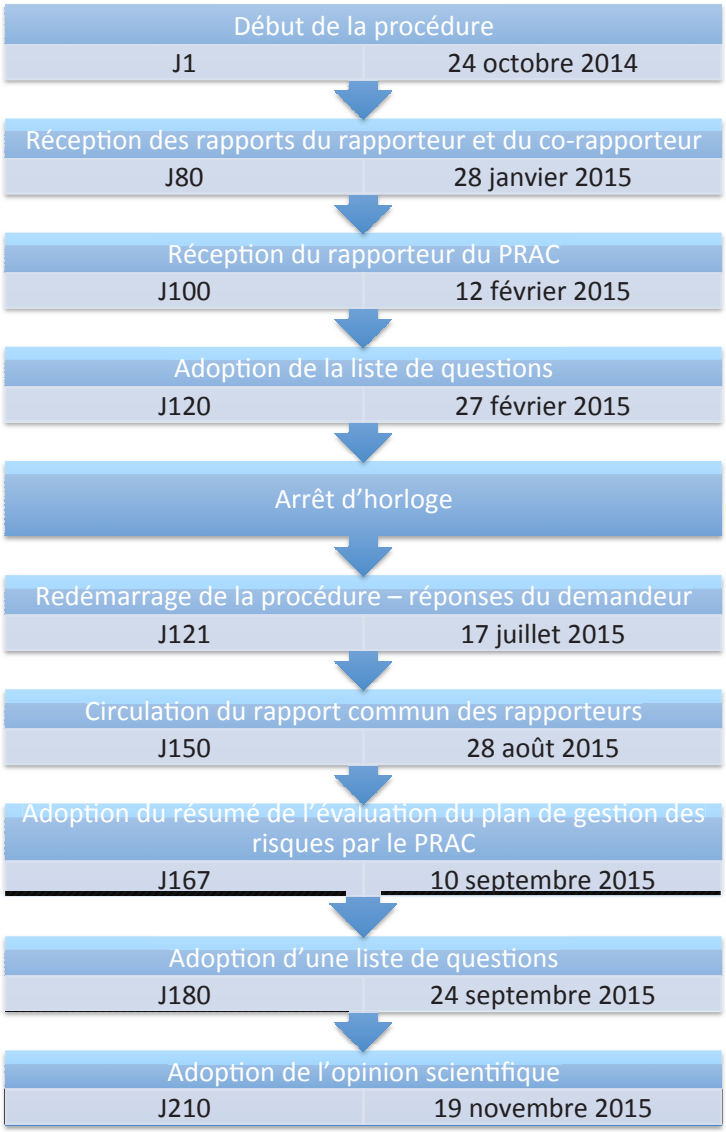


Figure 13 : Procédure d'adoption de l'opinion scientifique par le CHMP par la procédure d'extension de gamme de Pyramax®

En **mars 2016**, la forme pédiatrique fut inscrite sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS, 4 mois après avoir obtenu une opinion scientifique positive du CHMP (92). Pyramax® granule est la seconde CTA pour les enfants évaluée par une SRA et inscrite sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS (93).

Par ailleurs, MMV a travaillé avec le laboratoire Sigma-Tau pour le développement de la forme hydrodispersible pédiatrique d'Eurartesim®. Les essais cliniques

se sont terminés en 2016 et il était prévu que le dossier soit soumis auprès de l'EMA avant fin 2016. (93)

A l'appui de sa demande d'extension de gamme, le demandeur soumis les résultats de trois études cliniques. Une étude de phase I fut réalisée pour évaluer la bioéquivalence de la forme adulte (comprimé) par rapport à la forme pédiatrique (granule pour solution buvable) chez des volontaires sains. L'étude de phase IIIb/IV de WANECAM a permis de récolter des données de sécurité et d'efficacité chez les enfants pesant de 5 à 20 kg traités par la forme pédiatrique de Pyramax®. Une dernière étude de phase III, déjà présentée pour la première demande d'opinion scientifique de 2012, a permis de comparer la sécurité et l'efficacité de Pyramax® (forme pédiatrique) à la combinaison artémether / luméfantrine chez des enfants atteints de formes non compliquées à *Plasmodium falciparum*.

L'étude de phase I montra uniquement la bioéquivalence de la pyronaridine entre la forme comprimé et la forme pédiatrique. Toutefois, l'efficacité de la forme granule de Pyramax® a été prouvée lors des 2 études de phase III (pour la seconde sous-étude) chez les enfants pesant 5 à 25 kg. Environ 500 enfants africains et asiatiques ont reçus Pyramax® dans le cadre des essais cliniques.

Cependant, peu de données sont disponibles concernant le traitement des enfants de moins de 10 kg. Les plans de gestion des risques des deux formes pharmaceutiques ont été revus lors de la séance du PRAC du 19 septembre 2015. L'étude post-opinion ainsi prévue pour tester Pyramax® chez des adultes co-infectés avec d'autres pathogènes permettra aussi d'obtenir des données de sécurité chez les enfants de moins d'un an et d'explorer l'impact de la malnutrition sur la toxicité hépatique de Pyramax®. (94)

Pyramax® a aujourd'hui l'indication pour traiter les patients (adultes et enfants) présentant un accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* ou *vivax,* patients qui peuvent être retraités en cas de réinfection par ces espèces de Plasmodium. La forme pédiatrique (granule pour solution buvable) permet de traiter les enfants pesant de 5 à 20 kg et la forme adulte (comprimé) le traitement de patients de plus de 20 kg. Toutefois des données supplémentaires sont nécessaires pour évaluer entre autres la sécurité de la combinaison à base d'artéminisinine chez les enfants de moins d'un an et chez des patients présentant des co-morbidités.

Cette expérience a également permis à MMV de revoir son modèle de développement de formes pédiatriques de médicaments avec l'objectif d'obtenir une opinion scientifique positive plus rapidement. En effet, comme détaillé précédemment, Pyramax® a été évalué en 3 procédures différentes (opinion initiale, modification de l'indication et extension de gamme) par manque de données au moment de la demande initiale d'opinion scientifique. (73)

Une fois inscrit sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS, Pyramax® doit obtenir une AMM par les AC nationales qui souhaitent mettre à disposition de leur population cette nouvelle combinaison thérapeutique à base d'artéminisine.

3. Délivrance des AMM par les autorités compétentes nationales

MMV a travaillé en partenariat avec Shin Poong pour permettre la délivrance rapide d'AMM pour Pyramax® dans plusieurs pays africains et asiatiques. Celui-ci a par

ailleurs participé à la phase pilote de la procédure collaborative d'enregistrement de médicaments évalués par des SRA de l'OMS. Cette phase pilote a permis le partage des évaluations de médicaments évalués par la voie centralisée et par la voie de l'article 58 avec les AC nationales des pays souhaitant autoriser ces médicaments. (73)

A l'heure actuelle, **Pyramax® (forme adulte)** est autorisé dans 20 pays : 16 pays africains (Mauritanie, Mali, Burkina Faso, Guinée, Côte d'Ivoire, Bénin, Niger, Nigéria, Tchad, République centrafricaine, République du Congo (i.e. Congo), Gabon, République Démocratique du Congo, Ouganda, Kenya, Mozambique) et 4 pays asiatiques (Corée, Vietnam, Cambodge, Myanmar) (*Figure 14 et 15*).

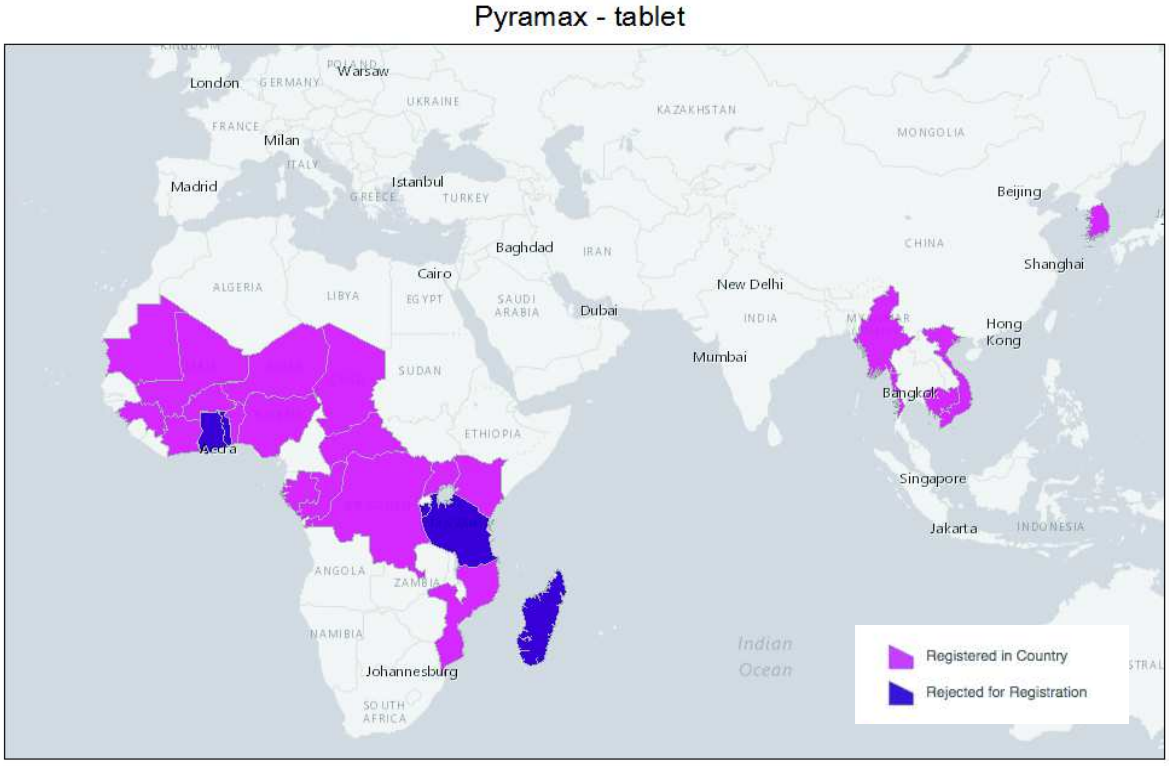


Figure 14 : Pays dans lesquels Pyramax® (comprimé) est autorisé (mai 2017)

La Corée fut la première AC à autoriser Pyramax® en août 2011. Depuis cette date à aujourd'hui (mai 2017) la combinaison thérapeutique a été autorisée dans 19 pays.

En avril 2016, MMV annonça qu'elle participait, en collaboration avec Shin Poong, à la phase pilote de la procédure collaborative d'enregistrement de l'OMS pour l'enregistrement rapide de Pyramax® par les AC nationales. (73)

En novembre 2016, Pyramax® était en cours d'évaluation dans 9 pays (*Figure 15*). En mai 2017, le Nigeria et la République Centrafricaine ont approuvé Pyramax®, portant à 8 le nombre de pays évaluant actuellement la spécialité pharmaceutique. Pyramax®, au vu des données disponibles, a été soumis à l'AC de la République Centrafricaine entre novembre 2016 et mai 2017.

Shin Poong a soumis une première fois, auprès de l'AC des Philippines, le dossier de demande d'enregistrement de Pyramax® en novembre 2011, avant l'obtention de l'opinion scientifique de l'EMA (février 2012) puis une seconde fois en mai 2012 après obtention de cette dernière.

De même, Pyramax® a été autorisé avant l'obtention de son extension d'indication de novembre 2015 dans 9 pays africains (sur les 16 ayant à l'heure actuelle délivré une AMM pour Pyramax®).

En résumé, certaines AC enregistrent rapidement la nouvelle CTA alors que d'autres, au bout de plusieurs années, n'ont pas encore autorisé Pyramax® (*Figure 15*). Mais comme pour toute industrie qui demande une AMM pour son produit, elle ne l'obtient pas nécessairement. C'est le cas du Togo, du Ghana, de la Tanzanie, du Burundi et de Madagascar qui ont refusé d'enregistrer Pyramax® (Figure 14) (95). (96)

Pays	Statut d'autorisation - dates
UE	A – 16 fév 2012
Corée	A – 17 aoû 2011
Vietnam	A – 27 déc 2013
Cambodge	A – 22 aoû 2014
Côte d'Ivoire	A – 27 aoû 2014
Myanmar	A – 4 sept 2014
Burkina Faso	A – 22 sept 2014
Guinée	A – 30 janv 2015
Tchad	A – 12 fév 2015
Mozambique	A – 18 mar 2015
Gabon	A – 30 mar 2015
République Démocratique du Congo	A – 12 juin 2015
Congo	A – 30 oct 2015
Niger	A – 15 nov 2015
Kenya	A – 31 mai 2016
Ouganda	A – 16 juin 2016
Mauritanie	A – 22 juil 2016
Bénin	A – 5 aoû 2016
Mali	A – 1er nov 2016

Pays	Statut d'autorisation - dates
Philippines	S – nov 2011 et mai 2012
Thaïlande	S – déc 2012
Tanzanie	S – déc 2013
Sénégal	S – mai 2014
Mali	S – mai 2014
Cameroun	S – juin 2014
République Démocratique du Congo	S – juin 2014
Pakistan	S – nov 2014
Rwanda	S – avril 2015
Nigéria	S – juil 2015
Laos	S –juil 2015

Figure 15 : Statut d'autorisation de Pyramax® - forme comprimé (96)
(A : autorisé, S : dossier d'autorisation soumis (novembre 2016), écrit en gris : doublon, en bleu : pays ayant autorisé Pyramax® après nov 2016)

La **forme pédiatrique de Pyramax®** a été autorisée par 3 pays : la Corée, le Niger et la République du Congo entre mai et septembre 2016. Elle est actuellement en cours d'évaluation dans 9 pays. (*Figure 16*)

Pays	Statut d'autorisation - dates
UE	A – 19 nov 2015
Corée	A – 18 mai 2016
Niger	A – 19 aoû 2016
Congo	A – 5 sept 2016

Pays	Statut d'autorisation - dates
Bénin	S – 8 aoû 2016
Niger	S – 12 aoû 2016
Nigéria	S – aoû 2016
Mali	S – 8 sept 2016
Tchad	S – 10 aoû 2016
Guinée	S – 16 aoû 2016
Côte d'Ivoire	S – oct 2016
République Démocratique du Congo	S – 5 sept 2016
Burkina Faso	S – oct 2016

Figure 16 : Statut d'autorisation de Pyramax® - forme granule (96)
(A : autorisé, S : dossier d'autorisation soumis (novembre 2016)

Pyramax® a ainsi été autorisé plus ou moins rapidement sous sa forme comprimé dans 20 pays et sous sa forme granule adaptée à la population pédiatrique dans 3 pays. De nombreuses AC évaluent actuellement la spécialité (forme adulte et forme pédiatrique). (96)

En comparaison, la spécialité pharmaceutique Eurartesim®, autorisé par la procédure européenne centralisée en octobre 2011 et inscrite sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS depuis octobre 2015, a été autorisé dans 14 pays (mai 2017), hors ceux de la communauté européenne. Ce sont ainsi 12 pays africains qui ont enregistrés Eurartesim® : Burkina Faso, République du Congo, Côte d'Ivoire, République Démocratique du Congo, Gabon, Ghana, Guinée, Kenya, Niger, Nigeria, Tanzanie, Zambie et 2 pays asiatiques : Cambodge, Thaïlande (97).

Le Cambodge commercialisa Eurartesim® en septembre 2012 et le Ghana fut le premier pays africain à délivrer une AMM en Afrique début 2013 (29).

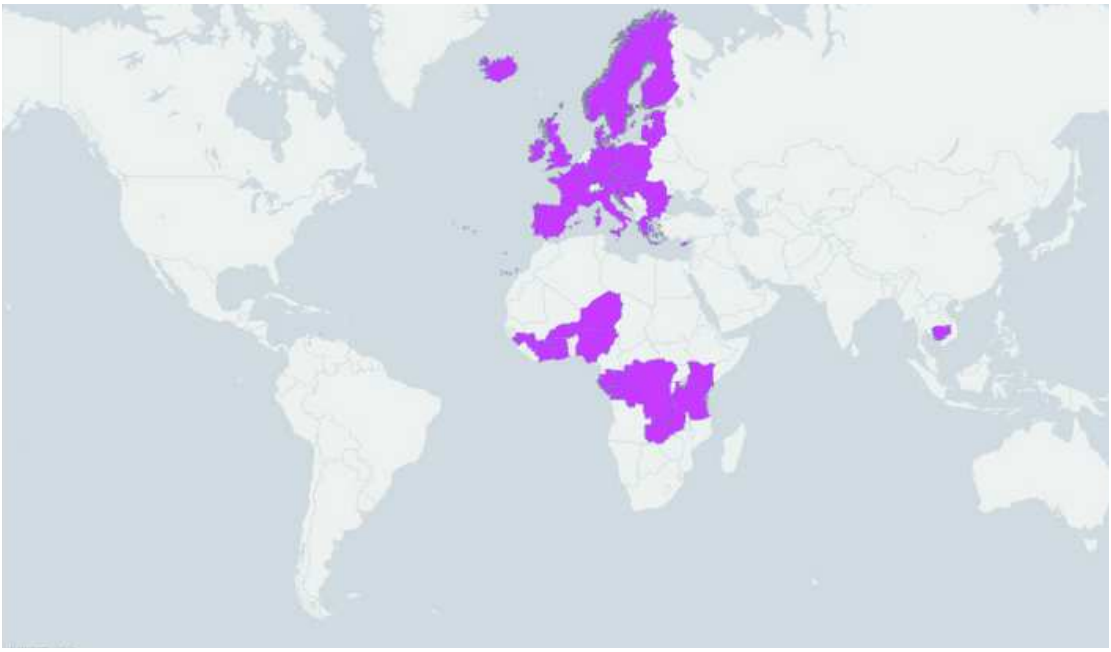


Figure 17 : Pays dans lesquels Eurartesim® est autorisé (mai 2017)

4. Recommandations de traitement de l'OMS et listes de médicaments essentiels de l'OMS et nationales

Dans les pays à faible et moyen revenus, les professionnels de santé suivent les recommandations de traitement de l'OMS et les gouvernements se basent sur les modèles de listes des médicaments essentiels de l'organisation pour construire les leurs.

Les produits inclus dans les modèles de listes des médicaments essentiels de l'OMS sont ceux qui satisfont les besoins prioritaires en terme de santé des populations. Ils sont sélectionnés sur la base de la prévalence des maladies, de preuves d'efficacité et de

sécurité et de leur rapport coût-efficacité. Ces listes sont révisées tous les 2 ans. Les versions les plus récentes sont celles de mars 2017 (20ème version pour les adultes et 6ème pour les enfants) (98). (99)

En novembre 2010, Shin Poong déposa une demande auprès de l'OMS pour inscrire Pyramax ® (formes comprimé et granule) sur les **modèles de listes des médicaments essentiels de l'OMS** (adulte et enfant) de 2011. Le comité d'expert pour la sélection et l'utilisation des médicaments essentiels a refusé d'inscrire cette nouvelle combinaison sur ces listes en raison de la non disponibilité du produit et d'un problème de sécurité. En effet, la demande était trop précoce et le comité invita Shin Poong à redéposer une demande une fois les problèmes suscités résolus et les nouvelles données issues des essais cliniques disponibles. (100)

La procédure d'évaluation des demandes pour inscription de nouveaux produits ou révisions de ceux déjà inscrits sur les modèles de listes des médicaments essentiels de l'OMS inclut une étape de consultation publique durant laquelle les dossiers de demande peuvent être commenté (101). C'est dans ce cadre que le programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS indiqua que Pyramax® n'avait pas encore été évalué par une autorité compétente stricte et n'était pas encore commercialisé. Son efficacité et sa sécurité n'avaient pas été revues par le comité technique de l'OMS évaluant les traitements antipaludiques et la spécialité pharmaceutique n'était pas recommandée par l'OMS pour le traitement du paludisme. Bien que ce soit une combinaison prometteuse, son inscription était de ce fait prématurée. (102)

Six ans plus tard (en novembre 2016), Shin Poong a redéposé auprès de l'OMS une nouvelle demande d'inscription de son produit sur les modèles de listes des

médicaments essentiels de l'OMS (adulte et enfant) (96). Fin mars 2017, le comité d'expert pour la sélection et l'utilisation des médicaments essentiels (le 21ème) s'est réuni. Après avis du programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS et de Médecin sans frontières, Pyramax® est dorénavant inscrit dans les nouveaux modèles de listes des médicaments essentiels de l'OMS de 2017, avec une restriction d'utilisation pour les enfants pesant moins de 5 kg (103)(104). La combinaison thérapeutique à base d'artéminsine dihydroartémisine / pipéraquine a elle aussi été inscrite dans ces listes en mars 2017, avec la même restriction d'utilisation pour les enfants (103)(104).

En 2015, l'OMS a publié la 3ème édition de ses **recommandations pour le traitement du paludisme**. Dans ce cadre, le groupe rédigeant ces recommandations a évalué que les données obtenues pour l'association pyronaridine / artsesunate étaient prometteuses mais qu'ils ne pouvaient pas recommander pour le moment l'utilisation à grande échelle de Pyramax®. Des données chez les enfants de moins de 5 ans sont demandées ainsi que des données de sécurité notamment sur l'utilisation de cures répétées. Cependant, un usage restreint dans les endroits de forte résistance avec peu d'autres alternatives pourrait être considéré. (105)

Ainsi, la nouvelle CTA est testée en 2017-2018 dans la région du bassin du Mékong (Cambodge, Myanmar, Thaïlande et Viet Nam) (106) où une résistance à l'artéminisinine a été observée ces dernières années (68).

Malgré le fait que Pyramax® ne soit pas recommandé par l'OMS, cette nouvelle CTA peut être achetée par les organismes internationaux d'achats de médicaments et être inscrite, depuis peu, dans les listes des médicaments essentiels des différents pays.

5. Pyramax® aujourd'hui

A ce jour, plus de 4 000 patients (adultes et enfants) ont reçu Pyramax® dans le cadre des essais cliniques (71). Ces essais se sont déroulés dans 23 centres de recherche répartis dans 18 pays d'Asie et d'Afrique (73).

La Corée est le seul pays à avoir commercialisé la nouvelle combinaison thérapeutique (forme adulte) en mai 2012 (96).

L'association pyronaridine / artesunate (formes comprimé et granule) appartient au groupe des CTA qui représente moins d'un pourcent des fonds dépensé par le Fond Mondial pour l'achat de médicaments antipaludiques (donnée de novembre 2016). La combinaison dihydroartémisinine / pipéraquine fait également partie de ce groupe. (107)

Pyramax® sera, en outre, testé, en 2017 et 2018, dans différents pays de la région du Grand Mékong (106).

Ainsi, Pyramax® est très peu utilisé.

Afin de s'assurer de la sécurité de Pyramax® en vie réelle, et notamment chez les patients présentant des co-infections, les jeunes enfants, en particulier de moins d'un an, les patients malnutris, l'EMA a demandé la mise en place de mesures spécifiques post-opinion.

Une étude, réalisée dans les 4 pays d'Afrique du CANTAM va permettre de poursuivre les investigations sur les effets hépatiques de Pyramax® chez des patients ayant des transaminases augmentées sans signes cliniques. Cette étude permettra également d'évaluer la sécurité de la nouvelle CTA chez des patients avec des maladies hépatiques sous jacentes, VIH connu, chez les femmes enceintes (aucun test de grossesse ne sera effectué et

les femmes enceintes connues seront exclues) et chez les jeunes enfants. Le CANTAM est le réseau d'Afrique central sur la tuberculose, le VIH/SIDA et le paludisme (Central African Network on Tuberculosis, HIV/AIDS and malaria), composé de 4 pays de l'Afrique centrale (République Démocratique du Congo, Cameroun, Congo, Gabon) et 3 pays d'Europe (Allemagne, France, Royaume-Uni). (73)

Les résultats d'autres études, notamment l'étude WANECAM, sont aussi attendus. En effet seuls les résultats intermédiaires de l'étude WANECAM avaient pu être étudiés lors des 2 demandes d'extension (modification de type II et extension de gamme) de Pyramax®. (108)

A la demande de l'EMA, un système de pharmacovigilance en temps réel doit être mis en place. Ainsi, le recueil et l'analyse de tous les évènements indésirables survenant chez les personnes participant à l'essai clinique CANTAM seront coordonnés au niveau du centre central de pharmacovigilance de Kinshasa (République Démocratique du Congo) et reportés au niveau des centres collaboratifs de l'OMS du Ghana et de la Suède. En parallèle, tous ces évènements indésirables seront déclarés à l'EMA et un comité de sécurité mis en place par Shin Poong se réunira tous les 3 mois. L'inclusion du premier patient était prévu pour fin septembre 2016 et l'essai clinique devrait inclure plus de 8 000 patients (pour une durée de l'essai clinique d'entre 1,5 et 2 ans) (73).

D'après la carte créée par MMV et le programme mondial de lutte antipaludique (*Figure 18*), la grande majorité des pays africains et asiatiques disposent d'un système de surveillance des effets indésirables dus aux antipaludéens (109).



Figure 18 : Carte des pays dans lesquels un système de surveillance des effets indésirables dus aux antipaludéens existe

Une fois que les dernières études citées auront fourni les données nécessaires, il est attendu que l'OMS pourra réviser ses recommandations de traitement du paludisme afin d'y inclure Pyramax®. Ce n'est donc pas tant le temps pris par les AC nationales pour enregistrer la nouvelle combinaison qui retarde l'accès de Pyramax® auprès des populations qui en ont besoin, mais plutôt la réalisation d'études cliniques permettant de s'assurer de la sécurité et de l'efficacité de la spécialité pharmaceutique à la fois chez les adultes et chez les jeunes enfants (notamment de moins d'un an).

En effet, en comparaison à Eurartesim®, Pyramax® a été inscrit sur la liste des médicaments pré-qualifiés de l'OMS plus rapidement. Mais il n'a pas pour autant été autorisé plus rapidement par les AC nationales.

En outre, Eurartesim® participe à différents projets (étude de phase IV et phase pilote) qui nécessitent que cette spécialité pharmaceutique soit enregistrée au niveau local, projets accélérant la délivrance d'AMM par les AC nationales.

De part ce fait et parce qu'il est surtout recommandé par l'OMS pour le traitement du paludisme il est davantage utilisé par les populations exposées. Ce sont ainsi

plus d'un million de traitement qui ont été distribué depuis son AMM par l'EMA. Il est prévu qu'Eurartesim® soit commercialisé dans une trentaine de pays d'ici la fin de l'année 2017. (110)

Malgré le fait que la combinaison pyronaridine / artesunate ne soit pas incluse dans les recommandations de traitement du paludisme de l'OMS, elle fait partie, pour la forme adulte, de la 14ème invitation aux fabricants (de juillet 2016) de médicaments antipaludéens pour expression d'intérêt afin d'être évalué par l'équipe de pré-qualification (médicament) de l'OMS (*cf I.B.3. La pré-qualification de l'OMS*). (111) Cette invitation a par ailleurs était mise à jour en mai 2017 : 15ème invitation (112). Cependant, si cette CTA n'est pas recommandée par l'OMS, elle peut être utilisée en cas de multirésistance aux autres antipaludéens lorsque peu d'autres alternatives sont disponibles (105).

Conclusion

Dès les années 2000, l'OMS, l'EMA et la FDA ont œuvré pour faciliter la mise sur le marché et l'accès de médicaments dont ont besoin les populations des pays à faible et moyen revenus. La FDA, par son programme PEPFAR a permis la mise sur le marché d'un grand nombre d'antirétroviraux. L'EMA, par la procédure de l'article 58 du règlement européen permet l'évaluation de médicaments destinés à être utilisés hors de la Communauté Européenne. Enfin l'OMS, par la pré-qualification de médicaments traitant notamment le paludisme, la tuberculose et les maladies tropicales négligées, permet aux organismes internationaux de s'approvisionner en médicaments de qualité. Les médicaments évalués par le programme PEPFAR et par la voie réglementaire de l'article 58 sont automatiquement inscrits sur cette liste. Plus récemment, la mise en place de procédures d'enregistrement collaborative par l'OMS permettant le partage des évaluations de l'OMS ou des SRA (procédure en cours de rédaction) avec les AC nationales réduit le temps de délivrance d'AMM par ces dernières. De plus, ces procédures de collaboration renforcent les capacités réglementaires de ces AC. A terme, les AC nationales auront ainsi toutes les compétences nécessaires pour évaluer les demandes d'AMM pour leurs populations. Elles s'organisent par ailleurs en réseau afin de partager leurs compétences et réduire le nombre d'évaluation pour la mise sur le marché de médicaments sur leurs territoires.

Pyramax®, nouvelle combinaison thérapeutique à base d'artémisinine, a été évaluée en Europe par la procédure de l'article 58. Il est le fruit de la collaboration entre l'EMA et les AC de l'Europe, Shin Poong, industrie pharmaceutique coréenne, MMV, partenariat pour le développement de produit antipaludique, l'OMS, de part ses différents départements et les AC nationales africaines et asiatiques. Pyramax® a obtenu une opinion scientifique en 2012 pour le traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* et *vivax* chez les enfants et les adultes, indication étendue en 2015 (forme adulte et pédiatrique). La CTA a été développée par Shin Poong en collaboration avec MMV et différents réseaux africains pour la réalisation d'essais cliniques. Puis, l'OMS a participé aux discussions lors de son évaluation à l'EMA. Enfin, la phase pilote de la procédure collaborative d'enregistrement de ce dernier a impliqué l'OMS, Shin Poong, MMV, l'EMA et les AC nationales.

Pyramax® est actuellement en cours d'enregistrement dans de nombreux pays africains et asiatiques, tant sa forme adulte (comprimé) que pédiatrique (granules). Il est encore testé dans plusieurs études cliniques afin de s'assurer de sa sécurité dans des populations particulières, notamment chez les patients avec des co-morbidités et chez les jeunes enfants. Shin Poong et MMV travaillent en collaboration pour son inclusion dans les recommandations de traitement du paludisme de l'OMS. Une fois ces différents points résolus, il est attendu que Pyramax® soit accessible dans les pays qui en ont le plus besoin. La nouvelle CTA pyronaridine/artésunate permettra ainsi de compléter l'arsenal thérapeutique pour traiter le paludisme.

Bibliographie

1. FDA : FDA Basics > What does FDA regulate? [Internet]. [cité 15 avr 2017]. Disponible sur: https://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm194879.htm

2. EMA : European Medicines Agency - About Us - About us [Internet]. [cité 15 avr 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid=

3. unctad.org | Map of the Least Developed Countries (LDCs) [Internet]. [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: http://unctad.org/en/Pages/ALDC/Least%20Developed%20Countries/LDC-Map.aspx

4. Health Policy Division - The George Institute for International Health. Registering new drugs: the African context - New tools for new times. 2010 janv.

5. Saidu Y, Angelis DD, Aiolli S, Gonnelli S, Georges AM. A Review of Regulatory Mechanisms Used by the WHO, EU, and US to Facilitate Access to Quality Medicinal Products in Developing Countries With Constrained Regulatory Capacities. Ther Innov Regul Sci. 1 mars 2013;47(2):268-76.

6. Rayneau A. Comparaison de la Réglementation Européenne et Américaine pour l'enregistrement et le maintien d'une Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament (hors génériques, homéopathie, médicaments orphelins, médicaments biologiques) [Thèse de Pharmacie]. UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1; 2010.

7. EMA - Certificates of medicinal products [Internet]. [cité 12 oct 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000094.jsp&mid=WC0b01ac0580025b89

8. FDA - Certificates of Pharmaceutical Product Information [Internet]. [cité 12 oct 2016]. Disponible sur: http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ImportsandExportsCompliance/ucm348825.htm

9. European Medicines Agency, European Commission, Bill and Melinda Gates Foundation. Defining the strategic vision for the EMA « Article 58 » process. 2015 sept.

10. Commissioner O of the. Confidentiality Commitments - FDA – WHO/SM, Mutual Confidentiality Commitment [Internet]. [cité 22 avr 2017]. Disponible sur: https://www.fda.gov/InternationalPrograms/Agreements/ConfidentialityCommitments/ucm095342.htm

11. FDA - PEPFAR - Approved and Tentatively Approved Antiretrovirals in Association with the President's Emergency Plan [Internet]. [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: https://www.fda.gov/InternationalPrograms/PEPFAR/ucm119231.htm

12. WHO. Medicines/Finished Pharmaceutical Products | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [cité 22 avr 2017]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists/medicines

13. Global Health Technologies Coalition. Briefing Paper, Volume 4: Addressing regulatory challenges throughout the product development process. 2014.

14. FDA (CDER). Guidance for Industry Neglected Tropical Diseases of the Developing World: Developing Drugs for Treatment or Prevention. 2014.

15. FDA. Press Announcements - FDA approves first drug to treat multi-drug resistant tuberculosis [Internet]. 2012 [cité 16 avr 2017]. Disponible sur: https://wayback.archive-it.org/7993/20170112023916/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm333695.htm

16. FDA. FDA - Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, and Priority Review > Fast Track [Internet]. [cité 8 oct 2016]. Disponible sur: http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm

17. Sirturo, INN-bedaquiline - WC500163215.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002614/WC500163215.pdf

18. RAPS. Regulatory Explainer: Everything You Need to Know About FDA's Priority Review Vouchers | RAPS [Internet]. 2016 [cité 4 oct 2016]. Disponible sur: http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2015/07/02/21722/Regulatory-Explainer-Everything-You-Need-to-Know-About-FDA%E2%80%99s-Priority-Review-Vouchers/

19. Commissioner O of the. FDA - About MCMi - What are Medical Countermeasures? [Internet]. [cité 16 avr 2017]. Disponible sur: https://www.fda.gov/EmergencyPreparedness/Counterterrorism/MedicalCountermeasures/AboutMCMi/ucm431268.htm

20. priorityreviewvoucher.org [Internet]. [cité 13 oct 2016]. Disponible sur: http://priorityreviewvoucher.org/

21. Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement Européenn et du Conseil. 2004.

22. EMA. EMA « Article 58 » Scientific Opinion: a tool for international collaboration and acceleration of access to essential medicines and vaccines. 2013 5 Juin.

23. EMA (CHMP). Guideline on procedural aspects regarding a CHMP Scientific Opinion in the context of cooperation with the World Health Organisation (WHO) for the evaluation of medicinal products intented exclusively for markets outside the Community. 2005.

24. OMS. EMEA procedural advice on medicinal products intended exclusively for markets outside the community under article 58 of regulation (EC) No 726/2004 in the context of co-operation with the world health organization (WHO). 2009.

25. CTD : ICH [Internet]. [cité 14 mai 2017]. Disponible sur: http://www.ich.org/products/ctd.html

26. European Medicines Agency - Marketing authorisation - Conditional marketing authorisation [Internet]. [cité 4 juin 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp&mid=WC0b01ac05809f843b

27. EMA. Article 58 Strategic Review – Summary. 2015.

28. Y. Doua J, Van Geertruyden J-P. Registering medicines for low-income countries: how suitable are the stringent review procedures of the World Health Organisation, the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency? 23 janv 2014;

29. Pelfrene E, Pinheiro M-H, Cavaleri M. Artemisinin-based combination therapy in the treatment of uncomplicated malaria: review of recent regulatory experience at the European Medicines Agency. Int Health. juill 2015;7(4):239-46.

30. EMA. European Medicines Agency - International organisations - World Health Organization (WHO) [Internet]. [cité 17 avr 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000230.jsp&mid=WC0b01ac05801df742

31. EMA « Article 58 » Scientific Opinion - Pinheiro.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2017]. Disponible sur: https://www.dndi.org/wp-content/uploads/2013/04/Pinheiro.pdf

32. EMA. EPAR summary for the public - Umbipro (Chlorhexidine digluconate). 2016.

33. EMA. European Medicines Agency - - Pyramax H-W-2319 [Internet]. [cité 13 oct 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/document_listing/document_listing_000344.jsp

34. EMA. SmPC Hemoprostol. 2015.

35. EMA. Hemoprostol Withdrawal of the Article 58 scientific opinion. 2017.

36. EMA. Support for applications on Article 58. 2017.

37. Accelerated Registration of FPPs Approved by SRAs | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [cité 10 avr 2017]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/content/faster-registration-fpps-approved-sras

38. EMA. Making Article 58 and other EMA outputs more relevant for non-EU regulators. 2017.

39. RAPS. Coalition Calls on FDA to Follow EMA's Lead and Offer Scientific Opinions on Use of Drugs Outside US | RAPS [Internet]. [cité 13 oct 2016]. Disponible sur: http://raps.org/Regulatory-Focus/News/2016/04/21/24808/Coalition-Calls-on-FDA-to-Follow-EMA%E2%80%99s-Lead-and-Offer-Scientific-Opinions-on-Use-of-Drugs-Outside-US/

40. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [cité 13 oct 2016]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/

41. A Review of Regulatory Mechanisms Used by the WHO, EU, and US to Facilitate Access to Quality Medicinal Products in Developing Countries With Constrained Regulatory Capacities [Internet]. [cité 13 oct 2016]. Disponible sur: http://dij.sagepub.com/content/early/2013/01/23/2168479012474281

42. WHO. WHO Prequalification - Progress report June 2013. 2013 Juin.

43. OMS | Listes modèles OMS des médicaments essentiels [Internet]. WHO. [cité 1 mai 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/fr/

44. WHO. Annex 15 Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished product. General format: preparation of product dossiers in common technical document format. 2011.

45. OMS | Préqualification des médicaments par l'OMS [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs278/fr/

46. Dr. Stefanie Haas aus Forchheim. The WHO Collaborative Registration Procedure for Medicines in Developing Countries. [Bonn]; 2015.

47. WHO. Clarification with Respect to a Stringent Regulatory Organization as Applicable to the Stringent Regulatory Authority (SRA) Guideline. 2017.

48. WHO. Annex 5 - Guidelines on submission of documentation for prequalification of finished pharmaceutical products approved by stringent regulatory authorities. 2014.

49. An Act to amend the Patent Act and the Food and Drugs Act (The Jean Chrétien Pledge to Africa), SC 2004, c 23 [Internet]. [cité 22 avr 2017]. Disponible sur: https://www.canlii.org/en/ca/laws/astat/sc-2004-c-23/latest/sc-2004-c-23.html#modifiedLegislation

50. WHO. FPPs Under Assessment | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [cité 10 avr 2017]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/content/dossier-status

51. WHO. Active Pharmaceutical Ingredients | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [cité 9 avr 2017]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/content/active-pharmaceutical-ingredients-0

52. WHO. WHO List of Prequalified Quality Control Laboratories. 2016.

53. OMS. Annex 3 WHO guidelines on variations to a prequalified product. 2013.

54. WHO. Annex 10 Procedure for prequalification of pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 961; 2011.

55. WHO. Prequalification - WHO rotational fellowships: an update. WHO Drug Information Vol. 30, No. 1; 2016.

56. Collaborative Procedure for Accelerated Registration | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [cité 28 avr 2017]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/content/collaborative-procedure-accelerated-registration

57. Accelerated Registration of Prequalified FPPs | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [cité 9 avr 2017]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/content/collaborative-registration-faster-registration

58. WHO. WHO Prequalification of Medicines Programme - WHO launches the PQP Collaborative Registration Procedure. WHO Drug Information Vol. 27, No. 4; 2013.

59. A promising start for WHO collaborative registration procedure for medicines in developing countries [Internet]. Pink Sheet. 2014 [cité 7 mai 2017]. Disponible sur: https://pink.pharmamedtechbi.com/PS117761/A-promising-start-for-WHO-collaborative-registration-procedure-for-medicines-in-developing-countries

60. WHO. Collaborative procedure in the assessment and accelerated national registration of pharmaceutical products approved by stringent regulatory authorities - Draft for commment. 2017.

61. WHO. Request to Submit Stability Data with the Submission of Documentation for Prequalification of Finished Pharmaceutical Products Approved by Stringent Regulatory Authorities. 2016.

62. s21032en.pdf [Internet]. [cité 13 oct 2016]. Disponible sur: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21032en/s21032en.pdf

63. anindhitya. About ASEAN| ONE VISION ONE IDENTITY ONE COMMUNITY [Internet]. ASEAN | ONE VISION ONE IDENTITY ONE COMMUNITY. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: http://asean.org/asean/about-asean/

64. Mitchell C. PAHO WHO | About the PANDRH Network [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11818%3Aacerca-de-la-red-parf&catid=8594%3Aacerca-de&Itemid=41774&lang=en

65. WHO Drug Information - Vol. 25, No. 2. 2011.

66. Joint WHO-East African Community assessment greatly facilitates national registration | WHO - Prequalification of Medicines Programme [Internet]. [cité 9 mai 2017]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/news/joint-who-east-african-community-assessment-greatly-facilitates-national-registration

67. Overview of EAC | East African Community [Internet]. [cité 8 mai 2017]. Disponible sur: http://www.eac.int/about/overview

68. OMS | Paludisme [Internet]. WHO. [cité 29 avr 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/

69. AL TABAA Y. Pharma+, internat et examens de 2ème cycle - Infectiologie. 2012.

70. European Medicines Agency - - Pyramax H-W-2319 [Internet]. [cité 30 avr 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/document_listing/document_listing_000344.jsp

71. EMA. SmPC Pyramax. 2016.

72. MMV-supported projects Pyramax | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 30 avr 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/research-development/mmv-supported-projects

73. Technical Briefing on Pyramax® | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 24 avr 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/newsroom/film/technical-briefing-pyramax

74. EMA. EPAR summary for the public Pyramax - pyronaridine tetraphosphate / artesunate. 2016.

75. Le fer de l'hème : cible pour la chimiothérapie du paludisme | CultureSciences-Chimie [Internet]. [cité 17 mai 2017]. Disponible sur: http://culturesciences.chimie.ens.fr/le-fer-de-l%E2%80%99h%C3%A8me-cible-pour-la-chimioth%C3%A9rapie-du-paludisme

76. Sagara I, Beavogui AH, Zongo I, Soulama I, Borghini-Fuhrer I, Fofana B, et al. Safety and efficacy of re-treatments with pyronaridine-artesunate in African patients with malaria: a substudy of the WANECAM randomised trial. Lancet Infect Dis. févr 2016;16(2):189-98.

77. MMV Boilerplate 2017 | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 30 avr 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/newsroom/boilerplate

78. MMV-supported projects | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 16 mai 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/research-development/mmv-supported-projects

79. DNDi passes the ball to MMV | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 30 avr 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/newsroom/news/dndi-passes-ball-mmv

80. About Us – DNDi [Internet]. [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: https://www.dndi.org/about-dndi/

81. A long-standing collaboration | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 24 avr 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/newsroom/interviews/long-standing-collaboration

82. FAQs | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 27 mai 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/about-us/faqs

83. CHMP. Assessment report - Pyramax. 2012.

84. EMA. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure. 2017.

85. WANECAM [Internet]. WANECAM. 2013 [cité 25 mai 2017]. Disponible sur: http://www.wanecam.org/fr/

86. New study details safety and efficacy of re-treatment with Pyramax® | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 25 mai 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/newsroom/press-releases/new-study-details-safety-and-efficacy-re-treatment-pyramax

87. CHMP. Assessment report - Pyramax (extension). 2015.

88. EMA. Pyramax - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation.

89. Medicines/finished pharmaceutical products | WHO - Prequalification of Medicines Programme - MA069 (a) (artemether/lumefantrine dispersible tablet [Internet]. [cité 29 mai 2017]. Disponible sur: https://extranet.who.int/prequal/medicine/3015

90. Coartem® Dispersible (artemether-lumefantrine) | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 29 mai 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/access/products-projects/coartem-dispersible-artemether-lumefantrine

91. Delivery of Coartem® Dispersible reaches a landmark of 300 million treatments | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 29 mai 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/newsroom/news/delivery-coartem-dispersible-reaches-landmark-300-million-treatments

92. Pyramax® granules (pyronaridine-artesunate) for children added to WHO list of prequalified medicines | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 24 avr 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/newsroom/press-releases/pyramax-granules-pyronaridine-artesunate-children-added-who-list

93. Developing treatment options for children | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 24 avr 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/newsroom/interviews/developing-treatment-options-children

94. CHMP. EPAR Pyramax forme pédiatrique 2015. 2015.

95. Pyramax® map | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 27 mai 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/access/product-maps/pyramax-map

96. Shin Poong. Application for inclusion of pyronaridine tetraphosphate / artesunate fixed dose combination tablets and granules in the WHO model list of essential medcines (EML) and model list of essential medicines for children (EMLc). 2016.

97. Eurartesim® | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 28 mai 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/research-development/project-portfolio/eurartesim

98. WHO | 20th Essential Medicines List (2017) [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/news/2017/20th_essential_med-list/en/

99. WHO | Essential medicines [Internet]. WHO. [cité 27 mai 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/

100. OMS. WHO Technical Report Series - The Selection and Use of Essential Medicines Report of the WHO Expert Committee, 2011 (including the 17th WHO Model List of Essential Medicines and the 3rd WHO Model List of Essential Medicines for Children). 2012.

101. WHO | 21st Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines [Internet]. [cité 10 juin 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/en/

102. Global Malaria Program (OMS). Preparation for the 18th meeting of the expert committee for the selection and use of essential medicines (mars 2011, Ghana). 2011.

103. OMS. WHO Model List of Essential Medicines 20th List (March 2017). 2017.

104. OMS. WHO Model List of Essential Medicines for Children 6th List (March 2017). 2017.

105. WHO. Guidelines for the treatment of malaria - Third edition. 2015.

106. WHO. Meeting report - Second biregional meeting of Asia-Pacific malaria drug resistance monitoring networks. Bangkok, Thailande; 2016 oct.

107. The Global Fund. Antimalarial Medicines Strategy – Supplier Consultation. 2016.

108. EPAR Pyramax 2015 granules.pdf.

109. Map | Global Malaria Mapper [Internet]. [cité 29 mai 2017]. Disponible sur: http://www.worldmalariareport.org/map?color=1641#

110. Eurartesim® (dihydroartemisinin-piperaquine) | Medicines for Malaria Venture [Internet]. [cité 28 mai 2017]. Disponible sur: https://www.mmv.org/access/products-projects/eurartesim-dihydroartemisinin-piperaquine

111. WHO/PQT. 14th Invitation to Manufacturers of Antimalarial Medicines to Submit an Expression of Interest (EOI) for Product Evaluation to the WHO Prequalification Team: medicines. 2016.

112. WHO/PQT. 15th Invitation to Manufacturers of Antimalarial Medicines to Submit an Expression of Interest (EOI) for Product Evaluation to the WHO Prequalification Team: medicines. 2017.

Annexes

Annexe 1

Liste des maladies tropicales négligées suivant l'OMS et suivant la FDA (PRV)

Listes des maladies tropicales négligées de l'OMS
(http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/#)

- Buruli ulcer
- Chagas disease
- Dengue and Chikungunya
- Dracunculiasis (guinea-worm disease)
- Echinococcosis
- Foodborne trematodiases
- Human African trypanosomiasis (sleeping sickness)
- Leishmaniasis
- Leprosy (Hansen's disease)
- Lymphatic filariasis
- Onchocerciasis (river blindness)
- Rabies
- Schistosomiasis
- Soil-transmitted helminthiases
- Taeniasis/Cysticercosis
- Trachoma
- Yaws (Endemic treponematoses)
- Mycetoma

Liste des maladies tropicales négligées pour lesquelles le développement d'un médicament peut prétendre à un PRV :
(http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2015/07/02/21722/Regulatory-Explainer-Everything-You-Need-to-Know-About-FDA%E2%80%99s-Priority-Review-Vouchers/

Eligible Diseases Under the Tropical Disease Priority Review Voucher System	
Malaria	Blinding trachoma
Buruli Ulcer	Cholera
Dengue/Dengue haemorrhagic fever	Dracunculiasis (guinea-worm disease)
Fascioliasis	Human African trypanosomiasis
Leishmaniasis	Leprosy
Lymphatic filariasis	Onchocerciasis
Schistosomiasis	Soil transmitted helminthiasis
Yaws	Tuberculosis
Added by Congress	
Cuevavirus	Ebolavirus
Marburgvirus	Zika virus
Added by FDA Order	
Chagas	Neurocysticercosis

Annexe 2

Article 58 du règlement européen (CE) n°726/2004

▼M5

En vue d'assurer le bon fonctionnement de la base de données, l'Agence établit et tient à jour une liste de tous les médicaments à usage humain autorisés dans l'Union. À cet effet, les mesures suivantes sont prises:

a) l'Agence rend public, le 2 juillet 2011 au plus tard, un format pour la transmission, par voie électronique, d'informations relatives aux médicaments à usage humain;

▼M6

b) les titulaires d'autorisations de mise sur le marché communiquent, par voie électronique, à l'Agence, le 2 juillet 2012 au plus tard, des informations relatives à tous les médicaments à usage humain autorisés dans l'Union, en utilisant le format visé au point a);

▼M5

c) à partir de la date visée au point b), les titulaires d'autorisations de mise sur le marché informent l'Agence de toute nouvelle autorisation, ou de toute autorisation de mise sur le marché modifiée, délivrée dans l'Union, en utilisant le format visé au point a).

▼B

Le cas échéant, la banque de données contient également des références aux données relatives aux essais cliniques en cours ou déjà réalisés, contenues dans la banque de données sur les essais cliniques prévue par l'article 11 de la directive 2001/20/CE. La Commission détermine, en concertation avec les États membres, des lignes directrices sur les types de données qui pourraient être incluses et qui peuvent être rendues accessibles au public.

[redacted]

1. L'Agence peut rendre un avis scientifique, dans le cadre de la coopération avec l'Organisation mondiale de la santé, afin d'évaluer certains médicaments à usage humain destinés à être mis exclusivement sur les marchés hors de la Communauté. À cette fin, une demande est soumise à l'Agence conformément à l'article 6. Le comité des médicaments à usage humain peut, après avoir consulté l'Organisation mondiale de la santé, formuler un avis scientifique conformément aux articles 6 à 9. L'article 10 ne s'applique pas.

2. Ledit comité arrête une procédure particulière pour la mise en œuvre du paragraphe 1 et pour donner des avis scientifiques.

Article 59

1. L'Agence veille à déceler précocement les sources potentielles de conflit entre ses avis scientifiques et les avis scientifiques émanant d'autres organismes institués par le droit communautaire qui exercent une mission similaire sur des questions d'intérêt commun.

2. Lorsque l'Agence identifie une source potentielle de conflit, elle prend contact avec l'organisme concerné de façon à assurer que toutes les informations scientifiques pertinentes sont partagées et à déterminer les points scientifiques qui sont en conflit potentiel.

3. Lorsqu'il existe un conflit de fond sur des points scientifiques et que l'organisme concerné est une Agence ou un comité scientifique de la Communauté, l'Agence et l'organisme concerné sont tenus de collaborer en vue soit de résoudre le conflit, soit de présenter à la Commission un document commun clarifiant les points scientifiques de conflit. Ce document est rendu public dès son adoption.

Annexe 3

Questions / réponses sur la procédure de l'article 58 – EMEA - 2009

European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 1 April 2009
Doc.Ref. EMEA/534107/2008

PRE- and POST- "ARTICLE 58" SCIENTIFIC OPINIONS

PROCEDURAL ADVICE FOR USERS

EMEA PROCEDURAL ADVICE ON MEDICINAL PRODUCTS INTENDED EXCLUSIVELY FOR MARKETS OUTSIDE THE COMMUNITY UNDER ARTICLE 58 OF REGULATION (EC) NO 726/2004 IN THE CONTEXT OF CO-OPERATION WITH THE WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)

Comments should be provided using this template to article58@emea.europa.eu or Fax +44 20 75 23 70 51

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 75 23 70 51
E-mail: mail@emea.europa.eu http://www.emea.europa.eu
© European Medicines Agency, 2009. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

EMEA PROCEDURAL ADVICE ON MEDICINAL PRODUCTS INTENDED EXCLUSIVELY FOR MARKETS OUTSIDE THE COMMUNITY UNDER ARTICLE 58 OF REGULATION (EC) NO 726/2004 IN THE CONTEXT OF CO-OPERATION WITH THE WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)

This document addresses a number of questions that users of Article 58 of Regulation (EC) No 726/2004 may have. It provides an overview of the EMEA's position on issues that are typically addressed in pre-submission meetings.

The EMEA emphasises the importance of pre-submission meetings with applicants. These meetings are a vital opportunity for applicants to obtain procedural, regulatory and legal advice from the EMEA. Together with the guidance in this document, successful pre-submission meetings should enable applicants to submit applications that conform to legal and regulatory requirements and that can be validated speedily. Pre-submission meetings also enable applicants to establish contact with the EMEA staff who will be involved with the application as it proceeds.

For further information on the contents of this document or in case the applicants would like to contact WHO prior to the submission of an eligibility request, a request for scientific advice or an application for Article 58 of Regulation (EC) No 726/2004 to the EMEA, please send an e-mail to article58@emea.europa.eu.

For information on pre-submission meetings, please contact:

Central Information Group (CIG)
EMEA
7 Westferry Circus
Canary Wharf
London E14 4HB
UK
Phone: (+44-20) 74 18 84 33
Fax: (+44-20) 75 23 70 51
E-mail: h-cig2@emea.europa.eu

Instructions for users:
To obtain the information on a certain topic, simply click on the highlighted keyword. Although the information in this document should answer most queries, each application has its own particularities so we strongly encourage applicants to request a pre-submission meeting.

For clarification on any of the topics below or to apply for a pre-submission meeting, please use the Pre-submission Meeting for Article 58 of Regulation (EC) 726/2004 procedure Request Form marking which topics you would like to be addressed by the EMEA.

When you have completed the request form, please return it by mail or e-mail.

Note:
This document has been produced for guidance only and should be read **in conjunction** with the Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of co-operation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the Community (EMEA/CHMP/5579/04).

Questions

1. Which medicinal products are eligible for evaluation under Article 58 of Regulation (EC) No 726/2004? 5
2. How are requests for eligibility submitted? 5
3. How is eligibility assessed? 6
4. How long is eligibility valid for? 6
5. Does the applicant need to be established in the EEA? 6
6. Can applicants ask for scientific advice? 7
7. How much does scientific advice cost? 7
8. Can an applicant apply for small and medium-sized enterprise (SME) status? 7
9. What is the difference between scientific advice and a CHMP scientific opinion in collaboration with the WHO? 8
10. How are pre-submission meetings conducted? 8
11. Do the requirements of the paediatric legislation apply to Article 58 applications? 8
12. What types of application can be submitted under Article 58? 8
13. How are dossiers submitted? 9
14. What format should dossiers be in? 9
15. Do I need an invented name for my medicinal product? 9
16. In which languages should the product information, mock-ups and specimens be submitted in an application? 9
17. Do the QRD templates for product information have to be used? 10
18. Do scientific opinions benefit from data or market exclusivity? 10
19. Do ATC codes and international non-proprietary names agreed by WHO have to be used? 10
20. Is user testing of the Package Leaflet needed? 10
21. What is the timetable for the evaluation of applications? 10
22. When and how are the Rapporteur and Co-Rapporteur appointed? 12
23. How are experts appointed and how are they involved? 12
24. Can the evaluation of a medicinal product under Article 58 be accelerated? 13
25. Is it possible to obtain a scientific opinion under Article 58 under conditional or exceptional circumstances? 13
26. What is the fee for an application under Article 58? 14
27. Is a pharmacovigilance system and risk management plan needed? 14
28. Do applicants need to provide an environmental risk assessment in the target markets? . 15
29. What information should be provided on the manufacturer in an application? 15
30. Do products need to be tested by an Official Control Laboratory before they are released for sale? 16
31. When is a good manufacturing practice or good clinical practice inspection needed? How are inspections carried out? 17
32. What is the fee for an inspection? 17

33. How are active substance master files submitted? 17

34. What information is needed for medicinal products that contain or use material of animal or human origin in the manufacturing process? 18

35. Is there a European decision-making process after adoption of a scientific opinion? 18

36. Is a European public assessment report published following a scientific opinion under Article 58? 18

37. Can the EMEA certify scientific opinions under Article 58? 19

38. What happens after the opinion? 19

1. Which medicinal products are eligible for evaluation under Article 58 of Regulation (EC) No 726/2004?

Medicinal products for human use are eligible for evaluation under Article 58 of Regulation (EC) No 726/2004 if they are intended **exclusively for markets outside the Community**. The Article responds to the need to protect public health and to give scientific assistance in the context of co-operation with the World Health Organization (WHO), whilst allowing rapid access to medicinal products in countries outside the Community.

Eligible products include medicines that are intended for the prevention or treatment of diseases of major public interest. They include but are not limited to[1]:

- vaccines that are or could be used in the WHO Expanded Program on Immunization(EPI);
- vaccines for protection against a WHO 'public health priority disease';
- vaccines that are part of a WHO-managed stockpile for emergency response;
- medicinal products for WHO target diseases such as human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immune deficiency syndrome (AIDS), malaria, tuberculosis, lymphatic filariasis (elephantiasis), trachoma, leishmaniasis, schistosomiasis, African trypanosomiasis (sleeping sickness), onchocerciasis (river blindness), dengue fever, Chagas disease, leprosy and intestinal helminths.

Eligible products can include new pharmaceutical forms or routes of administration of medicinal products already authorised in the European Union, fixed combination products and generic products.

Applicants need to request eligibility for evaluation under Article 58 for a medicinal product before submitting an application. The EMEA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), evaluates data on the quality, safety and efficacy of the product contained in the application in collaboration with the WHO, before issuing a scientific opinion concluding on the benefit-risk ratio of the product.

References:

- Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council
- Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of co-operation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the Community
- Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 4

2. How are requests for eligibility submitted?

The eligibility request which is free of charge is made using the eligibility form, sent to the following address: article58@emea.europa.eu.

This request includes the following information:

- evidence that the applicant is based in the European Economic Area (EEA), or information of a contact point within the EAA;
- a draft summary of product characteristics (SPC) or a product profile;
- a justification for the product's eligibility for evaluation under Article 58. It is recommended that any available epidemiological data on the disease, data on disease burden and a summary of any efficacy or safety data also be submitted;
- a statement that the applicant does not intend to market the medicinal product in the European Economic Area (EEA);
- the proposed classification for the supply of the medicinal product, i.e. not subject to medical prescription or subject to medical prescription (renewable or non-renewable);
- a list of the countries in which the applicant intends to market the product;

[1] Clarification should be sought from the EMEA if necessary.

- a declaration from the applicant agreeing on communication between the EMEA and the WHO using the template "Agreement between EMEA and the Applicant";
- a justification or rationale for a shorter evaluation review, if appropriate.

Confirmation of eligibility is needed before an applicant submits an application for a CHMP scientific opinion. The request should be submitted at least seven months prior to submission of the application. Confirmation is also recommended in advance of a request for scientific advice on the development of the product.

Once eligibility has been confirmed, an applicant can request a pre-submission meeting in order to obtain guidance on the procedure.

References:

- Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of co-operation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the Community

3. How is eligibility assessed?

The eligibility of a product for evaluation under Article 58 is assessed on a case-by-case basis by the EMEA in consultation with the WHO.

Once the EMEA have received the eligibility request by the applicant it is sent to WHO. Within two months of the submission of the eligibility request, the WHO forwards its position to the EMEA. The EMEA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) then examines the eligibility for evaluation under Article 58, confirming or not confirming the WHO's position as appropriate. The outcome of the assessment is sent to the applicant after the next CHMP plenary meeting. The applicant also receives the WHO "eligibility feedback" letter and the EMEA/CHMP eligibility letter. If eligibility is refused, the reasons for this are stated.

If a large number of applications is received by the EMEA, WHO can prioritise applications, with the highest priority applications being dealt with first.

4. How long is eligibility valid for?

The eligibility of a medicinal product for evaluation under Article 58 is not expected to change once agreed upon, because it is based on the need to protect public health in developing countries, which is unlikely to change between the eligibility request and the submission of the application.

In case there is a long delay between the eligibility request, i.e. more than 2-3 years, and the submission the applicant may be requested to resubmit the eligibility request at the time of notification of intention to submit. Further, where the epidemiological situation or environment changes, the applicant is strongly advised to request reconfirmation of eligibility by the EMEA and WHO.

5. Does the applicant need to be established in the EEA?

Applicants or their contact points must be established in the EEA, i.e. a Member State of the European Union (EU), Norway, Iceland or Liechtenstein. Evidence to support this must be provided both at the time of submitting an eligibility request and at the time of submission of the application (in Annex 5.3 of the application form).

References:

- Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of co-operation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the Community

6. Can applicants ask for scientific advice?

Yes, Article 58(2) makes provision for scientific advice on medicinal products intended to be marketed exclusively outside the Community. Scientific advice is given by the CHMP's Scientific Advice Working Party (SAWP) in response to scientific questions concerning quality, non-clinical and clinical aspects. Applicants can request scientific advice during the initial development of a product, before an application for CHMP scientific opinion or after an opinion has been granted.

If an applicant is considering seeking scientific advice ahead of an application for a CHMP scientific opinion, it is recommended that the eligibility request is made at least four months prior to the application for scientific advice. However, if there is a long delay between the request for scientific advice and the application for a CHMP scientific opinion, i.e. more than 2-3 years, the applicant may be requested to resubmit the eligibility request at the time of notification of intention to submit.

The existing procedural guidance on scientific advice for medicinal products intended for use within the EU also applies to scientific advice on possible future applications for a CHMP scientific opinion under Article 58.

The timeframe for a standard scientific advice procedure is 40 days. This is extended to 70 days if there is a need for a face-to-face meeting with the applicant. Further information and a template for request are available on the EMEA website 'Scientific Advice and Protocol Assistance'.

7. How much does scientific advice cost?

The same fees for scientific advice apply for products to be evaluated under Article 58 as for the centralised procedure.

In exceptional cases, a total or partial waiver of the fee may be granted by the EMEA's Executive Director on the recommendation of the CHMP. Requests for waivers should be sent to the Executive Director with appropriate justification as early as possible, but not later than three months prior to the anticipated date of submission of the application for scientific advice.

References:

- 'New framework for Scientific Advice & Protocol Assistance' (EMEA/267187/2005/ Rev. 1)

8. Can an applicant apply for small and medium-sized enterprise (SME) status?

Applicants can apply for status as a small and medium-sized enterprise (SME). The EMEA has set up an 'SME office', which offers financial and administrative assistance to SMEs. Details of how to register as an SME with the Agency are available on the EMEA's website.

Although there are no fee reductions for Article 58 procedures *per se* for SMEs, there is a 90% fee reduction available to SMEs seeking scientific advice from the Agency. Applicants may also request regulatory assistance from the SME office.

9. What is the difference between scientific advice and a CHMP scientific opinion in collaboration with WHO?

Scientific advice is a service whereby an applicant or opinion holder can ask questions to the CHMP regarding the development of a medicinal product. This advice can be sought either before or after the opinion, in order to confirm whether the CHMP agrees with the scientific strategy chosen. The outcome of a request for scientific advice allows the applicant or opinion holder to take the views of the CHMP into account when generating data that later will become part of an application for an opinion or an update to an existing opinion.

An **Article 58 CHMP scientific opinion** is an opinion issued by the CHMP, the scientific committee of the EMEA, in collaboration with WHO. This opinion is based on the evaluation of an application containing data on the quality, safety and efficacy of the product, and concludes on the benefit-risk ratio of the product.

10. How are pre-submission meetings conducted?

Pre-submission meetings take place at the EMEA. They allow applicants to obtain procedural, regulatory and legal advice from the EMEA so that they can submit applications that conform with legal and regulatory requirements and that can be validated speedily. Pre-submission meetings also enable applicants to establish contact with the EMEA staff who will be involved with the application as it proceeds.

For more information, please see question 31 of the EMEA Pre-Submission Procedural Advice, 'EMEA Pre-Submission Flow-chart'**.**

11. Do the requirements of the paediatric legislation apply to Article 58 applications?

The requirements of the paediatric legislation (Regulation (EC) No 1901/2006 as amended) do not apply to Article 58 applications. These requirements only apply to medicinal products authorised in the Community or intended to be authorised in the Community. There is therefore no requirement to provide results in accordance with agreed paediatric investigation plans (PIPs). However, as most medicinal products falling under the framework of Article 58 could be used in children, applicants are encouraged to discuss the development of these products for the paediatric population in a scientific advice procedure. Scientific advice on paediatric questions is free of charge.

12. What types of application can be submitted under Article 58?

The following types of application can be submitted under Article 58:

- full complete (or full/ mixed) applications[1];
- well-established use applications[2];
- new fixed combination applications[3];
- informed consent applications[4];
- generic applications[5];
- hybrid applications[6];
- similar biological applications[7].

The type of application needs to be identified in the application at the time of submission.

[1] As described in Article 8(3) of Directive 2001/83/EC.
[2] As described in Article 10(a) of Directive 2001/83/EC.
[3] As described in Article 10(b) of Directive 2001/83/EC.
[4] As described in Article 10(c) of Directive 2001/83/EC.
[5] As described in Article 10(1) of Directive 2001/83/EC.
[6] As described in Article 10(3) of Directive 2001/83/EC.
[7] As described in Article 10(4) of Directive 2001/83/EC.

For further information on the different types of application see Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1, section 5.

13. How are dossiers submitted?

For information on how to submit a dossier, please see question 23 of the EMEA Pre-Submission Procedural Advice 'How and to whom shall I submit my dossier? – How many paper copies? – Names and addresses of CHMP members'.

For evaluations under Article 58, applicants are also responsible for sending a copy of modules 1 and 2 of the dossier to any WHO experts and observers appointed at the start of the procedure. They also need to send a copy of any other relevant documentation produced during the procedure, such as responses to lists of questions or lists of outstanding issues.

It is strongly recommended that dossiers be submitted electronically if possible. Please see question 24 of the EMEA Pre-Submission Procedural Advice 'Can I submit electronic copies of my dossier?' For the latest information regarding e-submission please see the e-submission webpage.

For information on when the application should be submitted and the dates of CHMP meetings please see question 25 of the EMEA Pre-Submission Procedural Advice 'When to submit the Marketing Authorisation Application?'

14. What format should dossiers be in?

The Common Technical Document (CTD) format is preferred. The old NTA format is acceptable, provided that the applicant supplies appropriate justification for its use.

For information on the CTD format see Notice to Applicants Volume 2B.

15. Do I need an invented name for my medicinal product?

In principle, invented names are not required for "Article 58" medicinal products as the medicinal is exclusively intended to be used outside the Community.

References:

- 'Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure' (CPMP/328/98, Revision 5)
- Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of co-operation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the Community

16. In which languages should the product information, mock-ups and specimens be submitted in an application?

The product information should be submitted in English only, as electronic copies. No mock-ups or specimens need to be submitted for products evaluated under Article 58, as they are intended exclusively for markets outside the Community.

17. Do the QRD templates for product information have to be used?

It is recommended that the product information is submitted in line with the English QRD templates, in order to ensure standardisation in terms of headings. However, since the product is intended to be used by patients in countries where QRD requirements are not enforced, applicants can deviate from these templates. In this case, they should submit an edited QRD template with tracked changes, together with a justification for the deviations proposed.

References:

- EMEA Homepage "Quality Review of Documents"

18. Do scientific opinions benefit from data or market exclusivity?

Scientific opinions under Article 58 are not followed by an EU Commission Decision, the EC incentives such as data or market exclusivity do therefore not apply.

19. Do ATC codes and international non-proprietary names agreed by WHO have to be used?

The use of ATC codes and international non-proprietary names (INNs) agreed by WHO is highly recommended, but no legal requirement.

20. Is user testing of the Package Leaflet needed?

User testing of the Package Leaflet is not mandatory because the product is to be marketed outside the European Union. However, applicants are encouraged to carry out user testing.

21. What is the timetable for the evaluation of applications?

The evaluation procedure follows the same steps and timeframe as the centralised procedure. As the evaluation is a partnership between the EMEA and WHO, WHO experts provide input to the procedure. Observers from WHO and authorities of developing countries recommended by the WHO may also attend CHMP plenary discussions on products being assessed (see question 23).

The procedure starts once the application has been validated and the Rapporteur and Co-Rapporteur have confirmed that they have received the dossier and any additional information requested during the validation phase. The timetable for an individual product's evaluation is prepared by the EMEA in consultation with the Rapporteur and Co-Rapporteur and is adopted by the CHMP. The EMEA ensures that the CHMP scientific opinion is given within 210 days.

The standard timetable for the evaluation of an application for a CHMP scientific opinion is below:

Day	Action
1	Start of the procedure
80	Receipt of the assessment reports from the Rapporteur and Co-Rapporteur by CHMP members and the EMEA. The EMEA sends the assessment reports to the applicant, making it clear that they only set out the preliminary conclusions, that they are sent for information only and that they do not yet represent the position of the CHMP.
100	Receipt of comments on the assessment reports from CHMP members (including peer reviewers) by the Rapporteur, Co-Rapporteur, other CHMP members, WHO experts, as appropriate and the EMEA.
115	Receipt of draft list of questions (including the CHMP recommendation and scientific discussion) from the Rapporteur and Co-Rapporteur, as discussed with the peer reviewers, by CHMP members, WHO Experts as appropriate, and the EMEA.
120	Adoption of the list of questions, overall conclusions and review of the scientific data by the CHMP. The EMEA sends these to the applicants and WHO Experts, as appropriate. Deadline for adoption of a request for a good manufacturing practice (GMP) or good clinical practice (GCP) inspection by the CHMP, if necessary, and start of inspection procedure.

The 'clock' is stopped at day 120. By analogy to the evaluation of centralised marketing authorisation applications, the same rules apply with regards the time allowed for applicants to respond to the list of questions and list of outstanding issues (EMEA/75401/2006 Rev. 2).

At day 121, responses are submitted by the applicant, including a revised summary of product characteristics (SPC), labelling and Package Leaflet in English. The clock is then restarted.

After receipt of the responses, CHMP adopts a timetable for the evaluation of the responses. The standard timetable is as follows:

Day	Action
150	Receipt of joint response assessment report from the Rapporteur and Co-Rapporteur by CHMP members and the EMEA. The EMEA sends the joint assessment report to the applicant, WHO Experts, as appropriate, making it clear that it only sets out their preliminary conclusions, that it is sent for information only and that it does not yet represent the position of CHMP. Inspection is carried out, if applicable.
170	Deadline for comments on joint assessment report from CHMP members and WHO Experts as appropriate. Responses are sent to the Rapporteur and Co-Rapporteur, the EMEA and other CHMP members.
180	CHMP discussion and decision on whether the applicant will need to attend an oral explanation. If an oral explanation is needed, the clock is stopped to allow the applicant to prepare. Deadline for submission of the final inspection report to EMEA, Rapporteur and Co-Rapporteur by the inspections team, if applicable.
181	Clock is restarted. Oral explanation takes place (if needed).
By 210	Final draft of SPC, labelling and package leaflet in English sent by the applicant to the Rapporteur and Co-Rapporteur, the EMEA and other CHMP members and WHO Experts, as appropriate. Adoption of CHMP scientific opinion and assessment report.

After adoption of a CHMP scientific opinion, the annexes to the opinion and European public assessment report on a scientific opinion in co-operation with WHO (EPAR) are prepared according to the following timetable:

Day	Action
By 240	The EMEA forwards the CHMP scientific opinion and its annexes to the applicant, the WHO, EU Member States, Norway and Iceland.

By 300	Finalisation of the EPAR in consultation with the Rapporteur, Co-Rapporteur and CHMP, and with the applicant to discuss issues related to commercial confidentiality.

References:

- Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of co-operation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the Community

22. When and how are the Rapporteur and Co-Rapporteur appointed?

For any scientific evaluation that forms part of a procedure, Rapporteurs are appointed to lead the evaluation. Rapporteurs are selected from among the CHMP members, including the co-opted and alternate members. Each Rapporteur is supported by an assessment team of assessors and experts.

In the pre-opinion phase of an application for a CHMP scientific opinion, two Rapporteurs are appointed – these are named the 'Rapporteur' and the 'Co-Rapporteur'. Normally, the Rapporteur continues on as the leader in the post-opinion phase.

The appointment of the Rapporteur and Co-Rapporteur is made on the basis of criteria that ensure that scientific opinions are made objectively using the best available expertise in the European Economic Area (EEA). The appointment procedure for Rapporteurs, Co-Rapporteurs and their assessment teams is usually initiated seven months prior to the intended submission date of the application, with the actual appointment taking place one month later. Therefore, the deadline for applicants to send their letter of intent to submit an application under Article 58 of Regulation (EC) No. 726/2004 is seven months before the intended submission date.

Applicants are strongly advised to notify the EMEA of their intended submission date for their marketing authorisation applications. This date should be as realistic and as accurate as possible. This information is crucial to the EMEA and to the future appointed Rapporteurs and their assessment teams for the purposes of planning.

Applicants' proposals or preferences for the appointment of Rapporteurs and Co-Rapporteurs cannot be considered.

Further information on the objective criteria and the procedure for the appointment of Rapporteurs and Co-Rapporteurs is provided in the EMEA paper "CHMP Rapporteur/Co-Rapporteur Appointment: Principles, Objective Criteria and Methodology" (EMEA/124066/2005).

References:

- EMEA Paper "CHMP Rapporteur/Co-Rapporteur Appointment: Principles, Objective Criteria and Methodology" (EMEA/124066/2005)
- CHMP Rules of Procedure (EMEA/CHMP/45110/2007)
- Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council
- Notice to Applicants, Volume 2A, Notice to Applicants Chapter 4

23. How are experts appointed and how are they involved?

The EMEA has a list of experts that can be called upon by the CHMP when it needs specific expertise during the evaluation of an application. In addition, for applications evaluated under Article 58, experts and observers are identified by WHO and nominated in consultation with CHMP/EMEA Secretariat.

The EMEA or the CHMP identifies the need for specific expertise before a request for nomination is sent to WHO for WHO experts or observers. The expertise required varies according to the type of

medicinal product, application or therapeutic area that are subject to the evaluation in question. The EMEA informs applicants of which WHO experts and observers are appointed for an individual procedure.

WHO observers are WHO staff or experts who act as observers or peer reviewers in a specific file or WHO-appointed national drug regulatory authority (NDRA) representatives, who follow the evaluation carried out by the CHMP but do not take part of it. Experts and observers have no voting rights at the CHMP plenary meetings. The precise tasks and responsibilities of WHO experts on a particular procedure are decided on a case-by-case basis. They may be asked to provide comments on all CHMP documents, in the same way as CHMP members. They may also be invited to attend CHMP, working party and scientific advisory group discussions on products submitted for evaluation under Article 58.

All the experts must carry out their tasks and responsibilities in accordance with EMEA confidentiality agreements, in order to fully protect the confidentiality of the data submitted to them (see EMEA Code of Conduct). Prior to their appointment and participation in meetings, all experts are obliged to submit a completed and signed nomination form, public declaration of interests and confidentiality undertaking form and *curriculum vitae*. In addition, experts can only participate in discussions on products under the CHMP scientific opinion procedure to an extent that is defined by their individual level of risk, in accordance with the EMEA policy and procedure on the handling of conflicts of interest.

Applicants are responsible for sending a copy of modules 1 and 2 of the dossier to WHO experts and observers if they have been appointed, at the start of the procedure. They also need to send them a copy of any other relevant documentation that they produced during the procedure, such as responses to lists of questions or lists of outstanding issues. The EMEA is responsible for forwarding the relevant documents circulated and adopted during the evaluation procedure to the appointed WHO observers, such as (Co-)Rapporteurs' assessment reports, CHMP lists of questions, working party reports, and CHMP lists of outstanding issues, as appropriate.

References:

- Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of cooperation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the Community
- The EMEA Code of Conduct

24. Can the evaluation of a medicinal product under Article 58 be accelerated?

Yes, the evaluation of a medicinal product under Article 58 can be accelerated. This is decided on a case-by-case basis, with consultation of the CHMP, the appointed (Co-) Rapporteur and if applicable, WHO. Applicants should provide justification and rationale for any requests for accelerated assessment at the time of the request for eligibility.

25. Is it possible to obtain a scientific opinion under Article 58 under conditional or exceptional circumstances?

Yes it is. Article 58 refers to the applicability of Article 9 of the same Regulation, which in turn refers to Article 14(7) and (8). The principles of a "centralised conditional marketing authorisation" or a "marketing authorisation under exceptional circumstances" can therefore apply to scientific opinions under Article 58.

The following guidelines should be taken into consideration:

- Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to article 14 (8) of regulation (EC) no 726/2004

- Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement commission regulation (EC) no 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of regulation (EC) no 726/2004

26. What is the fee for an application under Article 58?

The eligibility request is free of charge and the same fees are applied for the assessment of products using Article 58 as for to the centralised procedure, since the same resources are needed. For more information, see question 10 of the EMEA Pre-Submission Procedural Advice, What fee do I have to pay and how is the appropriate fee for my application calculated?

In exceptional cases and when an opinion is required for imperative reasons of public health, total or partial fee exemptions may be granted by the EMEA's Executive Director on the recommendation of the CHMP. Fee waivers or fee reductions are granted after consultation of the CHMP.

Where an applicant disagrees on the classification of an application under one of the fee categories described in the Fee Regulation, an appeal should be sent to the Executive Director accompanied by the appropriate justification, as early as possible, and not later than three months prior to the anticipated date of submission of the application. The Executive Director will take a decision following consultation with the CHMP.

References:

- Regulation (EC) No 297/95, as amended
- Regulation (EC) No 141/2000
- Regulation (EC) No 2049/2005
- Centralised Procedure, the Rules governing Medicinal Products in the European Community, Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 4

27. Is a pharmacovigilance system and risk management plan needed?

In principle, the same requirements for pharmacovigilance systems and risk management plans (RMPs) apply for applications under Article 58 as for centrally authorised products and it has to be adapted to the patients and countries where the medicinal product is intended to be used.

The detailed description of the pharmacovigilance system needs to be submitted at time of application in module 1.8.1. An RMP should also be submitted in module 1.8.2 for the following types of application:

- products containing a new active substance;
- similar biological medicinal products;
- generic or hybrid medicinal products where a safety concern requiring additional risk minimisation activities has been identified with the reference medicinal product;
- new dosage forms, routes of administration or manufacturing process of a biotechnologically-derived product;
- when there is a significant change in indication.

For all other type of applications, the need for a RMP submission should be checked well ahead of the submission with the EMEA.

Additional risk minimisation measures are required in situations when positive benefit/risk would not be achievable without them. Therefore, no positive Article 58 opinion can be adopted in such a situation.
Opinion Holder, in agreement with the competent authorities of the countries where the product is marketed, should inform the EMEA of any deviation to the submitted description of the Pharmacovigilance system and Risk Management Plan, and should provide the reason for such deviations. The CHMP may revise its opinion based on this information.

References:

- Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use

28. Do applicants need to provide an environmental risk assessment in the target markets?

No, an environmental risk assessment (ERA) is not needed for applications under Article 58. However, applicants are encouraged to provide a justification for the lack of an ERA in the application at the time of submission, as appropriate.

For information on the environmental risk assessment see Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use (EMEA/CHMP/SWP/4447/00).

29. What information should be provided on the manufacturer in an application?

In the notification of intention to submit, applicants should mention the names, contact points and addresses of the proposed manufacturers of the active substances and finished product. The sequence of all different sites involved should be clearly described in a flowchart.

In the application form, applicants should list the drug products under section 2.5.2 Batch control/Testing arrangements, and all manufacturers involved in all steps of the manufacturing of each active substance in section 2.5.3 Manufacturer(s) of the active substance(s).

During the 210-day review, the addition of a new manufacturing site or a change to the steps of manufacture or batch release described in the application form are not permitted. Such changes should be submitted as variation applications after the adoption of the scientific opinion.

Manufacturing sites:
The information on manufacturing sites submitted in Module 1.2 of the application must be consistent with module 3. All the manufacturing/batch release sites mentioned in module 3 must be listed in Module 1.2 and the activities carried out at each.
All sites involved in the production of the finished medicinal product and of the active substance should be described (name and detailed address, including building reference) in the application form of for a Article 58 Scientific Opinion together with a description of the steps performed. This should include:

- active substance manufacture
- bulk medicinal product manufacture
- diluent/solvent manufacture (if any)
- manufacture of any other associated medicinal product
- finished product manufacture and packaging
- any contract manufacturing sites
- any contract laboratories used for testing the finished product

For third country manufacturers, information about any previous EEA inspection in the last 2-3 years (with, if possible, a copy of the inspection report) and/or any planned EEA inspection(s) should be provided and should include details of the inspection dates, product category inspected and the name of the inspecting competent authority.

The following documents should be attached to the application form:
For all sites in the EEA, other than active substance manufacturers, copies of the "Manufacturing Authorisation" authorising the sites involved in the manufacture, importation, control and /or testing and Qualified Person release of batches of the medicinal product.

For all sites other than active substance manufacturers, located in third countries where a Mutual Recognition Agreement is in place, a MRA certificate, not older that 3 years, from the local competent authority that carried out the inspection and/ or a GMP certificate from the EEA inspecting competent authority if the site has been inspected by an EEA competent authority in the last 2-3 years.
For all sites other than active substance manufacturers, located in third countries with no Mutual Recognition Agreement, GMP certificate from the EEA inspecting competent authority if the site has been inspected by an EEA competent authority in the last 2-3 years.
For the sites that have not been inspected by an EEA competent authority in the last 2-3 years, it might be useful to provide copy of the annual registration or other document from the local competent authority demonstrating that the site is authorised for manufacture of the product/pharmaceutical form.
A flow-chart describing all the main steps involved in the manufacture of the active substance and finished product.
A full justification on public health and/or technical grounds of any proposed multiple importing and batch release sites.
A document identifying the contact person responsible for any quality issues including its contact details.

Product defects and recalls:

The Opinion Holder should report to the competent authorities of the countries where the product is marketed and inform the EMEA about any defect in a medicinal product that could result in a recall or abnormal restriction in supply, together with the corrective actions proposed. In cases where the quality issues cannot be resolved, the CHMP may revise its opinion.

References:

- Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of cooperation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the Community
- Directive 2003/94/EC
- Directive 2001/83/EC

30. Do products need to be tested by an Official Medicines Control Laboratory before they are released for sale?

The CHMP may recommend that certain products need testing before they are released for sale, if it would be in the interest of public health. Testing may be required for a live vaccine, an immunological product or a medicinal product derived from human blood or human plasma.

If testing is needed, the opinion holder will be requested to submit samples from each batch of the bulk or medicinal product before release onto the market for testing by an EU official medicines control laboratory (OMCL). A batch of a medicinal product must not be placed on the market until the OMCL has examined the batch in question and declared it to be compliant with the approved specifications by issuing a certificate of batch compliance.

EU OMCLs are appointed by the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) based on their competencies and workload. The CHMP provides list of key tests to be carried out by an EU OMCL as part of the scientific opinion. The OMCL should complete testing within 60 days after they have received the sample. If the product is compliant, the EDQM provides a European Community certificate of batch compliance to the applicant, who then provides the competent authority of the international area with a copy of the certificate for their formal acceptance.

References

- Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of cooperation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the Community
- News of the European Directorate for the Quality of Medicines - Pharmacopoeia on the WWWEU Control Authority Certification of compliance

31. When is a good manufacturing practice or good clinical practice inspection needed? How are inspections carried out?

The same principles apply for good manufacturing practice (GMP) and good clinical practice (GCP) inspections for evaluations under Article 58 as for the evaluation of a centrally medicinal product. For details, see question 28 and of the EMEA Pre-submission guidance document.

32. What is the fee for an inspection?

A separate, full inspection flat rate fee of €18,900 is charged for each distinct inspection of an individual site. Additional fees may be charged for activities on the same site that require a separate inspection and also for each contract manufacturing site and contract testing laboratory that needs to be inspected in connection with an application.

For inspections outside the Community, the applicant is also required to pay the travel and accommodation expenses for the inspectors and any experts or Rapporteurs involved. These expenses are paid directly by the applicant to the inspectors' authorities.

For more information on inspection fees, please see Annex IV of the Rules for the implementation of Regulation (EC) No 297/95 as amended on fees payable to the European Medicines Agency and other measures (Annex IV): "Policy on financial transactions and payments for inspections requested by the CHMP or CVMP."

References:

- Regulation (EC) No 297/95, as amended

33. How are active substance master files submitted?

ASMFs are needed for active substances that are prepared in accordance with the published guidelines on ASMF. Applicants should include information on their intention to present the equivalent of an EU active substance master file (ASMF) when they send their notification of intention to submit an application.

Applicants should refer to the Guideline on Active Substance Master File Procedure (CPMP/QWP/227/02) for information on what to send and the procedure to follow. If an ASMF already exists, the applicant should ensure that the active ingredient manufacturer's (AIM's) restricted part of the ASMF is submitted by the AIM to the EMEA, the Rapporteur and the Co-Rapporteur at the same time as the main application.

Please note that the applicant should include a commitment to inform the EMEA of any changes in the ASMF either as a separate letter included in Annex 5.11 or within the letter of access provided in Annex 5.11 of the application form.

If the applicant wishes to use existing vaccine antigen master file (VAMF) or plasma master file (PMF) certificates in the application, it will be required to provide the valid VAMF or PMF certificate of compliance to Community legislation and accompanying evaluation reports together with the respective VAMF or PMF data.

References:

- Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of cooperation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the Community
- Guideline on Active Substance Master File Procedure (CPMP/QWP/227/02)
- Annex I to the Directive 2001/83/EC, as amended

34. What information is needed for medicinal products that contain or use material of animal or human origin in the manufacturing process?

If a product contains material of animal or human origin or uses it in its manufacture, the applicant should comply with the Part I Module 3.2 (9) "Content: basis and principle" of the Annex I to Directive 2001/83/EC, as amended. This requires the applicant to demonstrate that the medicinal product is manufactured in accordance with the "Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products" and its updates.

This can be achieved by either of the following means:

- submitting certificates of suitability from the European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) in Annex 5.13 of the application form;
- inclusion of scientific data to back up this compliance in module 3.2 of the dossier, together with a review of these data in Module 2.3 (expert reports).

For all applications, table A on Materials of animal origin covered by the Notice for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products should be completed and included in Module 3.2.R.

For material from animals that is not covered by the Notice for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products and annex I of Directive 2001/83/EC as amended, applicants are requested to complete table B on 'Other materials of animal origin', and include it in Module 3.2.R.

If an application relates to a medicinal product that contains or uses material of human origin in its manufacture, applicants are requested to complete table C on albumin and other human tissue derived materials and include it in Module 3.2.R.

References:

- Directive 2001/83/EC, as amended
- Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products (EMEA/410/01)

35. Is there a European decision-making process after adoption of a scientific opinion?

There is no European decision-making process after adoption of a scientific opinion, since the purpose of opinions under Article 58 is to allow the evaluation of medicinal products for use exclusively in markets outside the Community.

References:

- Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of cooperation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the Community

36. Is a European public assessment report published following a scientific opinion under Article 58?

Yes, a European public assessment reports (EPAR) is published following an opinion under Article 58, as for all products assessed by the CHMP. In the case of Article 58 opinions, it is known as a 'European public assessment reports on a scientific opinion in co-operation with WHO (EPAR)'. The EPAR is published by day 300.

The EPAR reflects the scientific conclusions reached by the CHMP at the end of the evaluation process. The legal basis for its creation and availability is contained in Article 13(3) of Regulation

(EC) No 726/2004, by analogy. It is made available by the EMEA for information to the public, after deletion of commercially confidential information.

The EPAR is updated throughout the opinion period as changes to the original terms and conditions of the opinion are made, such as variations, pharmacovigilance issues and changes to specific obligations. EPARs also contain a summary written in a manner that is understandable by the public.

Other types of EPAR may also be published following the withdrawal of an application of a scientific opinion or following a negative scientific opinion. In such cases, the basis for publication is Articles 11 and 12 of Regulation (EC) No 726/2004, by analogy.

References:

- Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of co-operation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the Community
- Regulation (EC) No 726/2004

37. Can the EMEA certify scientific opinions under Article 58?

The current WHO certification scheme allows for a Certificate of a Medicinal Product to be issued for a product that has received a positive CHMP scientific opinion under Article 58. The certificate certifies that the medicinal product has been evaluated for quality, safety and efficacy by the EMEA.

As for centrally authorised products, the EMEA issues these certificates upon request from the opinion holder.

For more information regarding certificates please see the Inspections Homepage On Certificates.

References:

- Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of co-operation with the World Health Organization (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the Community
- Regulation (EC) No 726/2004

38. What happens after the opinion?

In some cases, the CHMP concludes that a medicinal product is only approvable on the condition that certain data are provided after the opinion. In these cases, the data requested should be submitted within the timeframe agreed with the CHMP and the applicant.

Any data submitted as part of post-opinion follow-up are evaluated by the CHMP, and the opinion holder is informed of the outcome. If the outcome requires an update of the CHMP opinion, the opinion holder will be requested to submit an application for a variation to the opinion within an agreed timeframe.

If any post-opinion commitments are not met, the CHMP can revise its opinion after consulting the WHO. In these cases, the revised opinion will be based on the re-assessment of the benefit/risk profile of the product.

All serious adverse events should be recorded by the opinion holders and reported to the EMEA and the competent authorities of the countries where the product is marketed within the time frames and format recommended by the International Conference on Harmonisation (ICH).

Furthermore, the opinion holders are required to submit **periodic safety update reports** (PSURs) on their product. These are reports on the worldwide safety experience of a medicinal product that are

submitted to the (Co-) Rapporteurs and the EMEA at defined time points after the opinion. PSURs include a succinct summary on the product's safety, together with a critical evaluation of the benefit/risk balance of the product in the light of any new information, indicating whether further investigation is needed and whether changes should be made to the opinion.
To keep the opinion valid throughout the life of a medicinal product, the opinion holder shall reflect any technical and scientific progress. Any amendments to the opinion that may be required need to be approved by the EMEA in collaboration with the WHO via **variation procedures**. By analogy, the same categories of variations apply for opinions under Article 58 as for centralised marketing authorisations, with the same data requirements.

References:

- Regulation (EC) No 726/2004, Article 24(3)
- Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs, ICH E2C
- Volume 9A of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use
- Notice to Applicants Volume 2A, Chapter 5 "Variations"

Annexe 4

Groupe de travail sur l'amélioration et sur le retour des AC nationales à propos notamment de l'article 58 du règlement européen – EMA – 19 avril 2017

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19 April 2017
EMA/184549/2017
International Affairs

Making Article 58 and other EMA outputs more relevant for non-EU regulators

Workshop with the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
2-3 March 2017, Mediterranean Conference Centre, Valletta, Malta

Contents

Introduction **2**

Executive summary **3**

Discussions **5**

Welcome and introduction 5
The CHMP assessment report 5
Evolutions in clinical trial methodology 6
Reliance and collaboration: Future solutions for facilitated pathways 7
Quality aspects: assessment, stability, storage 8
Paediatric medicines and maternal health 9
Biosimilar assessment and experience 9
Ebola and tuberculosis 9
Post-approval and pharmacovigilance 10
Inspections 11
Increasing reliance and use of EMA outputs 11

Close of meeting **12**

List of participants **13**

Meeting agenda **16**

30 Churchill Place ● Canary Wharf ● London E14 5EU ● United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 **Facsimile** +44 (0)20 3660 5505
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2017. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Introduction

Access to medicines is an issue for patients across the world and the ability to assess and supervise medicines once in use are common issues facing public health authorities and regulators in all parts of the world. It was with this in mind that the European Medicines Agency (EMA), working together with the Maltese presidency of the European Union, brought together regulators from across EU and Africa in Malta on 2 and 3 March 2017 to discuss EMA procedures and role in facilitating access.

The World Health Assembly Resolution WHA67.20 from May 2014 stresses the importance of effective regulatory systems within the health system context. The European Union Medicines Agencies Network Strategy to 2020 also emphasises this, and specifically talks about promoting reliance and work-sharing, supporting capacity-building.

With these in mind, the objectives of the meeting were to:

- Increase awareness and understanding of the Article 58 procedure, and other EMA reliance and collaborative procedures and initiatives;
- Increase awareness and understanding of specific needs of African regulators, in both the pre-approval and post-approval/pharmacovigilance areas; and
- Identify specific proposals to improve procedures to enable target regulators to increase reliance and use of EMA/CHMP work medicines.

Executive summary

The meeting was attended by EMA CHMP members, experts and staff, and African national regulatory authorities, the African Union NEPAD agency, and World Health Organization, the World Bank with support by the Bill & Melinda Gates Foundation,

The workshop was organised with the financial support of the Bill & Melinda Gates Foundation.

This meeting report highlights the main points of discussion during the two-day workshop, and the actions and recommendations made during the meeting. These will be taken into consideration for implementation in the EMA and committees' work programmes.

Action point
The CHMP assessment report
Consider how to improve the quality aspects of the CHMP assessment report for medicines going through the Article 58 and WHO collaborative registration procedures, for example consider including WHO Quality Information Summary as standard part of assessment reports.
Consider how to include reviews of bridging studies from EU to non-EU patient populations in CHMP assessment reports for Article 58 medicines.
Review the elements used by CHMP to support benefit-risk methodology approach for Article 58 medicines. How can this be better tailored to consider specific benefit-risk for each target country or region, building consensus before opinion?
Consider how to improve the risk management plans for Article 58 medicines to ensure they are more appropriate and suitable for target countries.
Provide guidance on biosimilar medicines in the Article 58 procedure, and adapt the assessment report template as appropriate.
Consider revising the structure and level of content of European public assessment reports (EPARs) for Article 58 medicines, taking into account the specific target audience and the way in which they may be used by non-EU regulators.
Post-opinion issues and interactions
Explore possibility for systematic exchanges between CHMP and target country authorities after each opinion for Article 58 medicines and candidate medicines for the WHO collaborative registration procedures to facilitate national registration decisions.
Improve communication flows between EMA, WHO and non-EU regulators that rely on Article 58 opinions for their national decisions. Explore how to improve trace of which countries have approved Article 58 medicines.
Clarify and ensure effective two-way communication flows on post-opinion pharmacovigilance and variation decisions. Clarify flow of information on adverse drug reaction reports for Article 58 medicines. Clarify the process for sharing rapid alert information.
Clarify how periodic safety update reports (and their assessment) for Article 58 and collaborative registration medicines are shared with WHO and target countries.

Action point
Experts and observers from target countries
Ensure earlier and deeper involvement of both experts and regulators from target country (as observers or experts/shadow assessors). Improve timing of nominations to ensure better involvement of non-EU regulators from earliest stage possible.
Clarify the roles and expectations of all actors involved in Article 58 procedures and in the sequence for collaborative registration procedures.
Scientific advice for potential Article 58 medicines
Raise awareness with sponsors that they can get scientific advice for potential Article 58 medicines.
Facilitate involvement experts and regulators from target countries in early phases of development and scientific advice procedures.
Inform sponsors and in public guidance that Article 58 medicines can be considered for support under the Agency's Priority Medicines (PRIME) initiative.
Other issues
Clarify roles of EMA, WHO and target country authorities with respect to GMP and other inspections for Article 58 medicines.
Increase training and capacity-building opportunities (including in the area of biosimilar assessment).
Clarify how medicines are selected for the WHO-EMA collaborative registration pilot and opportunity for participating regulators to indicate medicines of interest.
Clarify how to manage an Article 58 medicine with 'conditional marketing authorisation'-type opinion where this regulatory tool is not available in target countries.
Review the conduct of CHMP and SAG meetings for Article 58 medicines to facilitate the input and contribution from WHO and target country experts and regulators.
Continue EMA-WHO discussions on clarifying and streamlining the Article 58 and Prequalification (PQ) procedures, and the place of new Article 58 medicines in WHO programmatic guidelines.
Explore the possibility to include WHO country suitability assessment in CHMP assessment report package, i.e. before opinion rather than post-opinion.
Make Article 58 EPARs identifiable and searchable in the EMA website.

Discussions

Welcome and introduction

The meeting was opened by the Hon. Minister Dr Helena Dalli, Maltese Minister for Social Dialogue, Consumer Affairs and Civil Liberties, and Professor Anthony Serracino Inglott, chairman of the Malta Medicines Authority. In addition to recognising the support of the Bill & Melinda Gates Foundation, both speakers emphasised the commitment of European network to strengthening collaboration with African regulators, and the need for this meeting to be the start of a process of effective activities and interactions.

The sessions on 2 March 2017 were co-moderated by Tomas Salmonson, chair of the CHMP, and John Borg, CHMP member. The sessions on 3 March 2017 were co-moderated by Tomas Salmonson and Gugu Mahlangu, Zimbabwe.

Tomas Salmonson spoke about the importance of collaboration, trust and reliance as illustrated by the European medicines network and the EMA. That trust is not established by rules and regulations, but through experience and working together. Within the European network different sized agencies take on different workload according to their capacity, but when it comes to decision-taking all members are equal. For him, this first meeting of the CHMP with non-EU regulators was not so much explaining how the EMA operates but about how to foster trust and develop more reliance opportunities.

The CHMP assessment report

The discussion was led by Kristina Dunder, CHMP member, with contributions from Mercy Acquaye, Ghana, and Emer Cooke, WHO.

The CHMP assessment report is the key scientific output, whether for medicines that will be approved for use in the EU or as the basis for opinions on use outside of the EU (Article 58). The purpose of the discussion was in particular to understand the methodology for assessing the benefit-risk balance of medicines. The possibility of extrapolating the benefit-risk in a European population to non-EU populations was discussed, taking the expected impact on extrinsic factors into account. The differences between the confidential CHMP assessment report and the published EPAR were also explained.

Mercy Acquaye presented the Ghanaian experience with the CHMP assessment and how it is used to facilitate the approval of a medicinal product. For their national approval they review the published EPAR and then focus on module 1 (administrative sections) of the submitted dossier. This allows a timely approval of medicines without duplication of a detailed assessment of the other sections of the dossier.

The possibilities and challenges of collaboration between the European system and African regulators were highlighted by Emer Cooke. She identified the target population as the key issue but also the relevance of the conditions of use in the concerned countries. Another important factor was the pharmaceutical stability of the medicine in the target countries, as well as the feasibility of the risk management plan. In addition the need to manage and communicate any post-authorisation changes was highlighted. It was proposed that applicants and sponsors should focus on relevant differences between the European storage conditions and those in the African countries. She emphasised that the expectations from all stakeholders, including any non-state actors should be clarified.

The process of quality assurance of the CHMP assessment was outlined, highlighting the two independent rapporteur assessment teams, peer review with EMA support, possible comments from all

Member States, and the involvement of scientific advisory groups and patients. It was emphasised that quality is built into the assessment rather than having quality measures at the end. In addition the on-going project of continuous improvement of EMA templates was mentioned

The relevance of the CHMP benefit-risk assessment for all African countries was questioned, considering the variability of local conditions. It was clarified that it would be up to the national regulatory authority (NRA) to make its own assessment on the relevance of the CHMP benefit-risk conclusion. It was agreed that NRAs understand the risk profile of their own communities best and would have to make their own decision on the approvability of a medicinal product in their country. The point of ownership and responsibility was considered a key aspect which may require further discussion.

Overall, the feedback was that the assessment report and EPAR are not granular enough to address country-specific issues and that there were missed opportunities for consensus building in the benefit–risk assessment.

Participants pointed out that some companies have no interest in seeking approval of a medicine in smaller African countries, and this was seen as something to be addressed through improved dialogue with industry stakeholders.

The possibility of African regulators to indicate EMA procedures of specific interest was discussed, and will be further investigated. A possible role for regional economic communities and other African continental initiatives was suggested here.

The discussion turned to post-approval procedures. It was flagged that the communication on post-approval decisions should be further improved as not all African countries have a framework in place to ensure an appropriate follow-up.

Debate then focused on possible reasons for the low uptake of the Article 58 procedure. The intention to make the procedure more attractive for sponsors and regulators was welcomed by participants.

Evolutions in clinical trial methodology

Rob Hemmings, CHMP member, spoke about evolutions in clinical trial methodology, including basic features in clinical trial design and analysis, and developments at the level of the International Council for Harmonisation (ICH) in particular the addendum to E9 guideline on statistical principles for clinical trials. He also spoke about the scientific assessment of validity of clinical trials conducted in one region for other regions.

During the discussion it was confirmed that scientific advice is possible – and indeed encouraged – for medicines intended for the Article 58 procedure, as well as for those intended for the WHO-EMA collaborative registration pilot. Advice can be given on any aspect of the clinical and non-clinical development of medicines, including the clinical trial design.

The EMA also highlighted out that the Agency's Priority Medicines (PRIME) initiative to support actively development of medicines that target an unmet medical need, applies to medicines that will go through the Article 58 procedure. This voluntary scheme is based on enhanced interaction, early dialogue with developers of promising medicines to optimise development plans, and accelerated evaluation so these medicines can reach patients earlier.

Some participants pointed out that clinical research organisations in Africa are not always subject to adequate local supervision to ensure they follow established good clinical practice (GCP) standards, and an improvement in this area was seen as necessary.

The WHO African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF) was also mentioned for their role in assessing clinical trials, in relation to regulatory requirements. Partnership with AVAREF was seen as necessary.

Reliance and collaboration: Future solutions for facilitated pathways

WHO-EMA collaborative registration pilot

This discussion was led by Luther Gwaza, WHO, and Fred Siyoi, Kenya. The WHO-EMA collaborative registration pilot was launched at the end of 2014 and has been used for three centrally approved medicines and one medicine with an Article 58 opinion. Luther Gwaza presented the process, which allows the exchange of non-public confidential information from EMA through the WHO with participating regulators to foster an accelerated registration process, with the aim to avoid duplication of efforts and saving overall resources.

Acknowledging that reliance on assessment done by other regulators is a challenge for many national authorities in Africa and elsewhere, he said that the pilot showed promising results on agreements on consolidated lists of questions and assessment reports and reducing registration timelines (time to decision has decreased from more than 2 years to 3-12 months).

The pilot also suggested the limited usefulness of EPARs and CHMP assessment reports for some African regulators, as the quality part of the assessment was not always sufficient for an abridged review process. One solution to address these quality issues part was the making available of WHO quality information summaries (QIS), a standardised document template for relevant quality information.

Fred Siyoi spoke of his experience of the pilot with a focus on the procedural requirements. He suggested aligning the common technical document with the East African Community compendium registration, including additional quality specifications. Another issue is that applicants were not always sufficiently aware of national labelling requirements and responsibilities, which often leads to delays in registration. In addition, he suggested strengthening the pharmacovigilance communication process, and allowing observers from African medicines authorities to participate in CHMP discussions.

The discussion focused on identifying which aspects of the CHMP assessment report were the most problematical for regulatory authorities involved in the collaborative registration pilot, with quality assessment seen as the key area.

Article 58 procedure

This discussion was led by Jan Müller-Berghaus and Greg Markey, CHMP members, with contribution from Martin Harvey Allchurch, EMA. Participants also heard a pre-recorded video presentation of the 2015 strategic report and recommendations on the Article 58 procedure, carried out by the EMA, European Commission and Bill & Melinda Gates Foundation, to look at the first 10 years' experience of the procedure

Jan Müller-Berghaus and Greg Markey explained their practical experience as rapporteur and co-rapporteur for the Article 58 opinion for Mosquirix (RTS,S) malaria vaccine, highlighting the different steps of the assessment, including the involvement of experts and observers from WHO and regulators in target countries. Overall the procedure was seen as sufficiently flexible to allow input from different stakeholders.

Reliance is underpinned by sharing of assessment reports, while retaining the ability to take national decisions. Martin Harvey Allchurch presented the possibilities for non-EU national regulatory authorities

(NRA) requesting to receive CHMP assessment reports (independently of Article 58). Depending on whether or not the company or sponsor agrees, the EMA is able to share either the full assessment report or a redacted version at the request of the NRA. It was clarified that the redacted CHMP assessment report will be different to the EPAR which is specifically prepared for the public. In addition, companies and sponsors are entitled to share assessment reports for their medicines under their responsibility for the protection of personal data and confidential information. Various initiatives, such as the International Generic Drug Regulators Programme (IGDRP) information sharing, were discussed.

It was noted that the EMA publishes EPARs for all medicines it evaluates (both positive and negative outcomes) and has also begun publishing clinical study reports of trials assessed as part of the benefit-risk evaluation.

Since the CHMP is only responsible for evaluation of medicines for centralised European approval and for Article 58, the EMA can only share assessment reports for these medicines.

Participants felt that companies and sponsors should be encouraged to use Article 58 more, but a proposal that African countries should identify the medicines they would like to see go through the procedure was not considered feasible as the use of the tool is on a voluntary basis. The solution was therefore to work to improve and promote the procedure.

Participants noted that one of the key strengths of the procedure was the collaboration of the 'three voices' of local regulators, WHO and EMA. This is also seen as one of the reasons that Article 58 is gaining awareness with non-governmental organisations and medicine development partnerships for medicines of specific public health interest for African and other target countries.

In order to make the involvement of regulators from target countries more effective, it was suggested that experts and observers should be nominated as early as possible and that greater clarity was needed on their roles. Some participants noted that practical issues such as visas and funding can be an obstacle.

Quality aspects: assessment, stability, storage

This discussion was led by Jean-Louis Robert, CHMP member, and Evangelos Kotzagiorgis, EMA, who emphasised that the same scientific standards apply for review of Article 58 medicines as for all medicines marketed in the EU.

For the quality part, however there are differences relating to the stability evaluation and declaration of storage conditions relevant for climatic zones II and IV. Examples of storage conditions of Article 58 medicines were presented and the importance of the supply chain conditions was emphasised. Current ways and limitations of sharing information particularly in relation to the Quality aspects of applications and the respective ARs were discussed. The Quality Information Summary (QIS) has been developed as part of the WHO prequalification programme and is a condensed summary of the key quality information in medicine dossiers. The QIS is a possible solution that could be annexed to CHMP assessment reports of medicines of potential interest to non-EU regulators, including for Article 58 and collaborative registration medicines.

Paediatric medicines and maternal health

This discussion was led by Dirk Mentzer, chair of the Paediatric Committee (PDCO). He outlined the paediatric investigation plan (PIP). He also reflected on medicinal product development in special populations, including pregnant women.

The participants were then asked on their view of the Zika virus and the problematic issue of conducting clinical trials in women who are or might become pregnant to study whether immunisation prevents neurologic malformations. It was questioned whether a suitable animal model exists. In addition the autonomy of pregnant women to decide whether to participate in a clinical trial was acknowledged. Overall the ethical aspects require further discussion with the countries where the trials would be conducted. Reference was made to the recently published WHO guidelines on Managing Ethical Issues in Infectious Disease Outbreaks.

Biosimilar assessment and experience

This discussion was led by Martina Weise and Sol Ruiz, both CHMP members.

The principles of establishing biosimilarity as well as the challenges from the quality and clinical side were presented. It was clarified that US Food and Drugs Administration (US FDA) and EMA accept foreign reference products in clinical studies.

The question was raised as to which reference products would be acceptable for the African regulators, as in most cases the originator was not assessed or authorised in the concerned country. It was noted that the WHO guidelines say that regulators can accept reference medicines from outside their jurisdiction. It was flagged that the PIC/S Programme accepts other reference products for small molecules. Some countries requested data on the reference product.

Another comment was made that reference products approved by 'stringent regulatory authorities' (SRA) would be acceptable. The group learned that in some cases companies submit biosimilar applications in African countries before they have been assessed in Europe. In those cases the African regulators have to decide whether to wait for the CHMP assessment or whether the national situation requires an earlier assessment and registration in the concerned country. The advice was given to focus in these cases on the quality of the medicine, for example impurities, good manufacturing practice (GMP) compliance and a consistent manufacturing, rather the pharmacokinetic profile as would be the case for small molecules.

Given the complexity of the topic, a dedicated workshop for assessors was considered useful to build knowledge and share experience in assessment.

Ebola and tuberculosis

This discussion was led by Marco Cavaleri, EMA, who informed participants about developments in the treatment of tuberculosis (TB) with recently new approved medicines. It was outlined that the CHMP guideline for development of new agents to treat pulmonary TB is expected to be adopted later in 2017, including requirements for entirely new TB regimens. The need for strengthened capacity for observational studies based on registries and microbiological surveillance was highlighted as important in the setting of TB.

Moving to Ebola, the group was reminded that clinical trials for Ebola vaccines took place rather late in relation to the epidemic outbreak curve. Despite the broad and satisfactory interaction with developers of potential medicinal products for prevention and treatment of Ebola, it is obvious that a good preparedness for such situations is essential.

The WHO R&D Blueprint initiative for action to prevent epidemics was mentioned which identified pathogens with the potential to cause outbreaks in future. An EMA working group had been set up shortly after the start of the outbreak to discuss the development plans with companies and to liaise with international partners including US FDA, Health Canada and WHO. During the Ebola outbreak the CHMP also reviewed all available knowledge on available medicines for treatment of Ebola under development. The summarised information on those developmental medicines supported national agencies to make an informed decision on which medicines to use in case of an emergency.

The Ebola outbreak showed also the value of initiatives such as the joint review of clinical trial protocols through AVAREF which was coordinated by WHO with the contribution of regulatory authorities from both involved countries and other regions such as North America and Europe.

As a regulatory tool to quickly approve medicinal products in an emergency situation the conditional marketing authorisation process was explained. This type of European marketing authorisation allows the approval of a medicine in case of an emergency situation based on less comprehensive clinical and non-clinical data, provided the benefit-risk is considered positive, and that there is a commitment to provide additional data post.

It was clarified that a conditional marketing authorisation could be applicable for an Article 58 procedure. As a complement, it was flagged that, in some African countries, pathways exists that can be used in case of public health challenges, allowing an expedited drug approval. The participants agreed that further clarification on possible expedited approval processes should be sought under the auspices of WHO in order to be prepared in case of an emergency. The involvement of African regulators in this process was considered essential.

Post-approval and pharmacovigilance

This discussion was led by June Raine, chair of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), who explained the key post-approval regulatory activities for Article 58 medicines. All medicines assessed by the CHMP include a risk management plan agreed with the PRAC and this applies equally for Article 58 medicines. Participants were challenged to consider the usefulness and relevance of the risk management plans adopted so far and look for ways to improve them.

Detection of safety signals is a key part of the pharmacovigilance cycle. European regulators have developed a free mobile phone app for public, care-givers' and healthcare professionals' reporting as part of the WEB-RADR project that can be tailored by regulators for their local language and needs. It was noted that pilots for the app are currently ongoing in two African countries. A number of participants spoke about innovative mobile phone initiatives in Africa for consumers to verify medicines, identify falsified products and submit reports to the national regulator.

Participants suggested that most of attention had been focused on pre-approval processes but that there was still a great deal of variability in the level of post-marketing responsibilities and capabilities. A wealth of materials has been developed to assist EU regulators develop and strengthen their pharmacovigilance systems under the SCOPE project (Strengthening Collaborations for Operating Pharmacovigilance in Europe). All the training and other content is available on the SCOPE website for other regulators to look at as a possible model.

Another area for improvement was the flow of information for post-marketing variations. It was clarified that all variations or other regulatory actions for Article 58 medicines will be communicated to the WHO and all countries that are known to have approved the medicine. A more robust tracking and tracing of the lifecycle of Article 58 medicines was considered to be useful. Some participants raised the question on enforceability of sponsors fulfilling their responsibilities on monitoring and evaluation

of new safety data. It was noted that for an Article 58 procedure the sponsor needs to be established in the EU (or wider European Economic Area); this allows the Agency to be able to engage with the sponsor in case of post-opinion and pharmacovigilance non-compliance issues and for the possibility of appropriate enforcement. In addition, it always remains open to the EMA to conduct pharmacovigilance inspections if necessary. It was noted that EMA through the PRAC offers advice to the WHO on pharmacovigilance issues on request.

Inspections

This discussion was led by Anabela Marcal, EMA, and Deusdedit Mubangizi, WHO. As for other aspects of the Article 58 procedure, it was clarified that the same principles for GMP and GCP inspections apply for Article 58 procedures as for the evaluation of centrally authorised medicinal products. The presentation also included information on the EudraGMDP database, which contains public information on GMP certificates, manufacturing and import authorisations and other documents allowing the verification of the GMP status of manufacturing sites.

Two areas of EMA and WHO cooperation were highlighted. The first was that EMA distributes all rapid alert notifications to the WHO, which are in turn distributed to WHO member states as appropriate. The second is that the Agency issues Certificates of Pharmaceutical Products in accordance with the WHO model, and these are available in all EU official languages including English, French and Portuguese.

Comprehensive guidance is available from WHO on international norms, standards and guidelines for inspection activities. Speaking about the possibility of collaborative or reliance arrangements that can be put in place for inspections, WHO clarified that it generally relies on the GMP inspections carried out by SRAs for medicines going through prequalification process. However certain changes post-prequalification may trigger an inspection.

Increasing reliance and use of EMA outputs

Improving communication and interaction between CHMP and partners

Tomas Salmonson reflected on how to improve communication, both written and other. In addition to improving the communication of CHMP outcomes, one suggestion was greater involvement of different stakeholders, possibly through webinars or question and answer sessions, following the adoption of opinions for Article 58 medicines. Communication flows throughout the lifecycle of medicines that have gone through the Article 58 and collaborative registration procedures was considered to be critical.

Training and capacity-building opportunities

Samvel Azatyan, WHO, and Agnès Saint-Raymond, EMA, led the discussions on training and capacity-building opportunities. Creating opportunities to learn, train and understand each other better was supported by all participants. The May 2014 World Health Assembly Resolution WHA67.20 on regulatory systems strengthening mandated WHO to continue supporting member states, on their request, including gap analysis to identify the needs, generating and analysing the evidence of regulatory system performance and providing technical support to national regulatory authorities and governments based on identified needs. The WHO NRA benchmarking policy was explained leading to an outcome assessment report, including a new rapid benchmarking process that allows a snapshot of critical regulatory functions to be performed by the groupings of the countries associated in the regional economic communities. In addition the new business model and innovative approaches were presented, including the Coalition of Interested Partners (CIP) and Centres of Regulatory Training Excellence (CoRTEs).

The EMA has also put in place a toolbox of training possibilities, including the EU network training centre (EUNTC) that offers high-quality training to the EU regulatory network via an online platform. Access to courses offered by the EUNTC will soon be available through the WHO training portal. Other opportunities presented include participation in EMA workshops, webinars, etc. Participants also noted that participation in Article 58 procedures were seen as valuable capacity-building opportunities.

Globalisation and collaboration: EMA and international partners

On behalf of Guido Rasi, EMA Executive Director, Agnès Saint-Raymond spoke about the public health imperatives for greater collaboration and cooperation between international partners to increase the availability of medicines to patients. She emphasised the importance of meeting unmet public health needs, ensuring supply and data integrity and the effective use of global regulatory resources.

Close of meeting

The European Medicines Agency thanked the Malta Medicines Authority and the Maltese presidency of the EU for their cooperation in the preparation, organisation of and contribution to the workshop. The support of the Bill & Melinda Gates Foundation is gratefully acknowledged as well as the cooperation of the World Health Organization.

The organisers also thanked the regulators from Africa and the CHMP members for their participation and engagement. The interactions and exchanges of views during the meeting were seen as extremely valuable by the participants and continued communication and collaboration in future is envisaged.

Annexe 5

Recommandations de traitement du paludisme de l'OMS – 3ème édition – partie sur Pyramax®

A4.17 Is artesunate + pyronaridine a safe, effective alternative to other WHO-approved ACTs?

Balance of desirable and undesirable effects

Desirable	Undesirable
Artesunate + pyronaridine may be as effective as artemether + lumefantrine and artesunate + mefloquine in adults and older children (*moderate-quality evidence*). The current evidence for young children is insufficient to be confident that the drug is as effective as other recommended options.	Elevated results of liver function tests found four times more frequently with artesunate + pyronaridine than with the other antimalarial drugs (*moderate-quality evidence*).

Overall quality of evidence for all critical outcomes

High	Moderate	Low	Very low
	Moderate		

Rationale for the recommendation

The Guideline Development Group agreed that the data were promising, but they were unable to recommend this combination for general use at this time. Additional data are required on efficacy in children < 5 years and safety, especially with repeated dosing.

Recommendation

Artesunate + pyronaridine is not recommended for general use.

Strength of recommendation

For intervention		No recommendation	Against intervention	
Strong	Conditional		Conditional	Strong
			Conditional	

Remarks

In areas with multiple drug resistance where there are few alternatives, use of artesunate + pyronaridine may be considered.

Artesunate + pyronaridine versus artemether + lumefantrine for treating people with proven uncomplicated falciparum malaria

Patients or population: Adults and children with uncomplicated falciparum malaria
Settings: Malaria-endemic areas in Africa and Asia
Intervention: Artesunate + pyronaridine once daily for 3 days
Comparison: Artemether + lumefantrine twice daily for 3 days
Source: Bukirwa H, Unnikrishnan B, Kramer CV, Sinclair D, Nair S, Tharyan P. Artesunate plus pyronaridine for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD006404. DOI: 10.1002/14651858.CD006404.pub2.

Outcome	Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Importance of the outcome to decision-making
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Artemether + lumefantrine	Artesunate + pyronaridine				
Treatment failure on day 28	PCR-unadjusted		RR 0.60 (0.40 to 0.90)	1720 (2 studies)	⊕⊕⊕⊝ Moderate[1–4]	Important
	7 per 100	4 per 100 (3 to 6)				
	PCR-adjusted		RR 1.69 (0.56 to 5.10)	1650 (2 studies)	⊕⊕⊕⊝ moderate[1,2,3,5]	Important
	1 per 100	1 per 100 (0 to 4)				
Treatment failure on day 42	PCR-unadjusted		RR 0.85 (0.53 to 1.36)	1691 (2 studies)	⊕⊕⊕⊝ moderate[1,2,3,5]	Important
	17 per 100	15 per 100 (9 to 23)				
	PCR-adjusted		RR 1.53 (0.73 to 3.19)	1472 (2 studies)	⊕⊕⊝⊝ Low[1,6,3,5]	Critical
	2 per 100	3 per 100 (1 to 6)				

Assumed risk is the mean risk of the control group across studies; the corresponding risk (and its 95% CI) is calculated by applying the relative effect of the intervention (and its 95% CI) to the assumed risk. CI, confidence interval; RR, risk ratio; PCR, polymerase chain reaction

[1] No serious risk of bias: Both studies were well conducted with low risk of bias.
[2] No serious inconsistency: The trend was towards benefit with artesunate + pyronaridine in both trials but reached statistical significance in only one.
[3] Downgraded by 1 for serious indirectness: The two trials were conducted in children aged 3 months–12 years in study sites in Africa and Asia. In both trials, only 152 children aged < 5 years received artesunate + pyronaridine, and only 115 children in total were randomized to artesunate + pyronaridine in Asia. Further, adequately powered studies in children in Africa and adults and children in Asia would be needed to generalize this result.
[4] No serious imprecision: The result is statistically significant and the meta-analysis is adequately powered; however, these multi-centred trials are underpowered to show equivalence at country level. Not downgraded.
[5] No serious imprecision: No substantial difference found between the two ACTs; however, these multi-centred trials are underpowered to show equivalence at country level. Not downgraded.
[6] Downgraded by 1 for serious inconsistency: Although statistical heterogeneity was low, PCR-adjusted treatment failure was > 5% in the one study with children aged < 5 years.

Artesunate + pyronaridine versus artesunate + mefloquine for treating people with proven uncomplicated *P. falciparum* malaria

Patients or population: People with uncomplicated falciparum malaria
Settings: Malaria-endemic areas in Africa and Asia
Intervention: Artesunate + pyronaridine once daily for 3 days
Comparison: Artesunate + mefloquine once daily for 3 days
Source: Bukirwa H, Unnikrishnan B, Kramer CV, Sinclair D, Nair S, Tharyan P. Artesunate plus pyronaridine for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD006404. DOI: 10.1002/14651858.CD006404.pub2.

Outcome	Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Importance of the outcome to decision-making
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Artesunate + mefloquine	Artesunate + pyronaridine				
Treatment failure on day 28	PCR-unadjusted		RR 0.35 (0.17 to 0.73)	1200 (1 study)	⊕⊕⊕⊝ Moderate[1–4]	Important
	4 per 100	2 per 100 (1 to 2)				
	PCR-adjusted		RR 0.38 (0.14 to 1.02)	1187 (1 study)	⊕⊕⊕⊝ Moderate[1–3,5]	Important
	2 per 100	1 per 100 (0 to 2)				
Treatment failure on day 42	PCR-unadjusted		RR 0.86 (0.57 to 1.31)	1146 (1 study)	⊕⊕⊕⊝ Moderate[1,2,3,5]	Important
	8 per 100	7 per 100 (5 to 11)				
	PCR-adjusted		RR 1.64 (0.89 to 3.00)	1116 (1 study)	⊕⊕⊝⊝ Low[1–3,5,6]	Critical
	4 per 1000	6 per 100 (3 to 11)				

Assumed risk is the mean risk of the control group across studies. The corresponding risk (and its 95% CI) is calculated by applying the relative effect of the intervention (and its 95% CI) to the assumed risk. CI, confidence interval; RR, risk ratio; PCR, polymerase chain reaction

[1] No serious risk of bias: This study was well conducted with low risk of bias.
[2] No serious inconsistency: Not applicable, as only one trial.
[3] Downgraded by 1 for serious indirectness: Of the 1271 children and adults aged > 5 years enrolled in this study, 81.3% (1033) were enrolled and treated in study sites in Asia (Cambodia, India, Thailand, Viet Nam) and only 18.7% (237) in Africa (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, United Republic of Tanzania). Further studies in African children are necessary to generalize this result.
[4] No serious imprecision: The result is statistically significant, and the meta-analysis is adequately powered; however, this multi-centred trial is underpowered to show equivalence at country level. Not downgraded.
[5] No serious imprecision: No clinically important differences found between ACTs; however, this multi-centred trial is underpowered to show equivalence at country level. Not downgraded.
[6] PCR-adjusted treatment failure with artesunate + pyronaridine was just > 5%.

Hepatic toxicity of pyronaridine in comparison with other antimalarial drugs

Patients or population: People with uncomplicated falciparum malaria
Settings: High- and low-transmission settings for *P. falciparum* and *P. vivax* malaria
Intervention: Pyronaridine alone or with an artemisinin derivative
Comparison: Another antimalarial drug
Source: Bukirwa H, Unnikrishnan B, Kramer CV, Sinclair D, Nair S, Tharyan P. Artesunate plus pyronaridine for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD006404. DOI: 10.1002/14651858.CD006404.pub2.

Outcome	Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Importance of the outcome to decision-making
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Comparator antimalarial	Pyronaridine alone or with artesunate				
Elevated alanine aminotransaminase activity Grade 3, 4 toxicity	2 per 1000	10 per 1000 (3 to 30)	RR 4.17 (1.38 to 12.61)	3523 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ Moderate[1–4]	Important
Elevated aspartate aminotransferase activity Grade 3, 4 toxicity	2 per 1000	8 per 1000 (2 to 29)	RR 4.08 (1.17 to 14.26)	3528 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ Moderate[1–4]	Important
Elevated alkaline phosphatase activity Grade 3, 4 toxicity	2 per 1000	1 per 1000 (0 to 5)	RR 0.62 (0.15 to 2.51)	2606 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ Moderate[1,2,3,5]	Important
Elevated bilirubin Grade 3, 4 toxicity	3 per 1000	6 per 1000 (2 to 19)	RR 1.92 (0.59 to 6.24)	3067 (3 studies)	⊕⊕⊖⊖ Low[1,2,3,6]	Important

Assumed risk is the mean risk of the control group across studies. The corresponding risk (and its 95% CI) is calculated by applying the relative effect of the intervention (and its 95% CI) to the assumed risk. CI, confidence interval; RR, risk ratio

[1] No serious risk of bias: The studies were well conducted, although the data analysis was not clearly independent of the drug manufacturer in three of the studies.
[2] No serious inconsistency: Statistical heterogeneity was low.
[3] Downgraded by 1 for serious indirectness: Only 232 children aged < 5 years were included in these trials.
[4] No serious imprecision: The 95% CI is wide, and there are few events. Larger trials would be necessary for the group to have full confidence in this result, but it was not downgraded.
[5] No serious imprecision: The 95% CI is narrow and probably excludes clinically important differences.
[6] Downgraded by 1 for serious imprecision: The 95% CI is wide and includes no difference in clinically important effects.

Annexe 6

Inscription de Pyramax® dans les modèles de liste des médicaments essentiels de l'OMS – mars 2017

[c] : existence d'une indication qui restreint l'utilisation chez les enfants
a : âge ou poids de restriction pour l'utilisation du médicament

6.5.3 Antimalarial medicines	
6.5.3.1 For curative treatment	
Medicines for the treatment of *P. falciparum* malaria cases should be used in combination. The list currently recommends combinations according to treatment guidelines. WHO recognizes that not all of the fixed dose combinations (FDCs) in the WHO treatment guidelines exist, and encourages their development and rigorous testing. WHO also encourages development and testing of rectal dosage formulations.	
amodiaquine*	**Tablet:** 153 mg **or** 200 mg (as hydrochloride). * To be used in combination with artesunate 50 mg.
artemether*	**Oily injection:** 80 mg/ mL in 1- mL ampoule. * For use in the management of severe malaria.
artemether + lumefantrine*	**Tablet:** 20 mg + 120 mg. **Tablet (dispersible):** 20 mg + 120 mg **[c]**. * Not recommended in the first trimester of pregnancy **or** in children below 5 kg.
artesunate*	**Injection:** ampoules, containing 60 mg anhydrous artesunic acid with a separate ampoule of 5% sodium bicarbonate solution. For use in the management of severe malaria. **Rectal dosage form:** 50 mg **[c]**; 100 mg **[c]**; 200 mg capsules (for pre-referral treatment of severe malaria only; patients should be taken to an appropriate health facility for follow-up care) **[c]**. **Tablet:** 50 mg. * To be used in combination with either amodiaquine, mefloquine **or** sulfadoxine + pyrimethamine.
artesunate + amodiaquine*	**Tablet:** 25 mg + 67.5 mg; 50 mg + 135 mg; 100 mg + 270 mg. * Other combinations that deliver the target doses required such as 153 mg **or** 200 mg (as hydrochloride) with 50 mg artesunate can be alternatives.
artesunate + mefloquine	**Tablet:** 25 mg + 55 mg; 100 mg + 220 mg.
artesunate + pyronaridine tetraphosphate **a**	**Tablet:** 60 mg + 180 mg **Granules**: 20 mg + 60 mg **[c]**. **a** > 5 kg
chloroquine*	**Oral liquid:** 50 mg (as phosphate **or** sulfate)/5 mL. **Tablet:** 100 mg; 150 mg (as phosphate **or** sulfate). * For use only for the treatment of *P.vivax* infection.
dihydroartemisinin + piperaquine phosphate **a**	**Tablet:** 20 mg + 160 mg; 40 mg + 320 mg **a** > 5 kg

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE L'UFR

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises
dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.