



HAL
open science

Mise en place d'une stratégie de demande de mise sur le marché international d'un anticorps monoclonal dans la prise en charge de l'hémophilie A

Romain Cyril Grand

► To cite this version:

Romain Cyril Grand. Mise en place d'une stratégie de demande de mise sur le marché international d'un anticorps monoclonal dans la prise en charge de l'hémophilie A. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01619323

HAL Id: dumas-01619323

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01619323>

Submitted on 19 Oct 2017

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

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2017

N°

MISE EN PLACE D'UNE STRATEGIE DE DEMANDE DE MISE SUR LE MARCHÉ
INTERNATIONAL D'UN ANTICORPS MONOCLONAL DANS LA PRISE EN
CHARGE DE L'HEMOPHILIE A

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

GRAND ROMAIN CYRIL

[Données à caractère personnel]

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 18/10/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Jean Luc LENORMAND

Membres :

Mme. le Docteur Martine DELETRAZ-DELPORTE

Mme. le Docteur Renata SANT'ANNA CAETANO

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

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	D5	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	D5	
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2 - INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Émérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM - UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX - TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM -UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	D1	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Émérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	KOTZKI	Sylvain	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	LCBM, IRTSV CEA
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	LUNVEN	Laurent		
DCE	MARILLIER	Mathieu		
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe		LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher		
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie		
DCE	NGUYEN	Kim-Anh		
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	DPM- UJF/CNRS UMR 5063

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »
D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
DCE	PERONNE	Lauralie		
DCE	PETIT	Pascal		
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh		TIMC-IMAG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatimir		
DCE	TRABOULSI	Wael		-
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
DCE	VACHEZ	Yvan		
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline		
DCE	VRAGNIAU	Charles		
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 et de Cognition et Ontogenèse »
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institut Albert Bonniot,
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 JR : Jean Roget
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR: Unité Mixte de Recherche
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »
 D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
 D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Médicaments »
 D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
 D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
 D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

Remerciements

À Mme le Professeur Martine Delétraz pour avoir accepté d'encadrer la réalisation de cette thèse, pour sa disponibilité et ses conseils précieux et sa participation au jury.

À Mme. le Docteur Renata Sant'Anna Caetano pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse, et à M. le Professeur Jean Luc Lenormand pour en avoir accepté la présidence.

À l'ensemble des professeurs de la faculté de pharmacie de Grenoble pour leurs enseignements et leur accompagnement durant ces six années d'études de Pharmacie.

À Mme Leblais, Mme Wayoff et Mr Chaminade, responsables du Master DEIM de Paris Sud pour m'avoir permis d'intégrer cette formation et de bénéficier de ses enseignements de qualité.

À Paul mon partenaire de Master avec qui j'ai pu travailler sur le développement de l'emicizumab.

À mes amis de longue date pour leur fidélité, à ceux rencontrés durant ces six années.

Enfin à ma famille pour leur soutien et leurs encouragements constants.

Table des Matières

Remerciements.....	5
Introduction.....	13
1. L'hémophilie A.....	14
1.1. Rappels physiologiques.....	14
1.2. Diagnostic et symptômes.....	18
1.3. Transmission.....	19
1.4. Epidémiologie.....	20
1.4.1. Répartition géographique.....	20
1.4.2. Populations concernées.....	21
2. Etat de lieux des traitements actuels.....	22
2.1. Traitements médicamenteux.....	22
2.2. Limites des traitements actuels et opportunités.....	26
2.3. L'emicizumab.....	28
2.3.1 Présentation et mode d'action.....	28
2.3.2. Développement clinique.....	29
3. Stratégie de mise sur le marché international.....	36
3.1. Rappels.....	36
3.1.1. Facteurs pris en compte.....	36
3.1.2. Désignation de médicament orphelin.....	39
3.1.2.1 Union Européenne.....	39
3.1.2.2. Etats Unis.....	42
3.1.2.3. Japon.....	44
3.1.2.4. Autres pays.....	47
3.1.3. Développement pédiatrique.....	48
3.1.3.1. L'hémophilie A chez l'enfant.....	48
3.1.3.2. Règlement pédiatrique dans l'UE.....	48
3.1.3.3. Règlement pédiatrique aux Etats unis.....	51
3.1.4. Protections intellectuelles et commerciales intellectuelle.....	52
3.2. Procédure d'enregistrement.....	58
3.2.1. Première vague d'enregistrement.....	58
3.2.1.1. Union Européenne.....	58
3.2.1.2. Etats Unis.....	63
3.2.1.3. Japon.....	66
3.2.1.4. Canada.....	69
3.2.1.5. Suisse.....	71
3.2.1.6. Australie.....	72
3.2.2. Deuxième vague d'enregistrement.....	75
3.2.2.1. Chine.....	75
3.2.2.2. Brésil.....	77
3.2.2.3. Inde.....	79
3.2.2.4. Corée du Sud.....	80
Conclusion.....	82
BIBLIOGRAPHIE.....	83

Liste des Tableaux

Tableau I. Caractéristiques des principaux facteurs de la coagulation

Tableau II. Répartition géographique des patients atteints d'hémophilie A

Tableau III. Classe d'âge des patients atteints d'hémophilie A

Tableau IV. FVIII plasmatiques ou recombinants de courte durée d'action disponibles sur le marché (non exhaustif)

Tableau V. Caractéristiques de l'étude HAVEN 1 de phase III

Tableau VI. Caractéristiques de l'étude HAVEN 2 de phase III

Tableau VII. Caractéristiques de l'étude HAVEN 3 de phase III

Tableau VIII. Répartition de l'âge des patients atteints d'hémophilie dans le monde

Tableau IX. Racines B de la DCI des anticorps monoclonaux

Tableau X. Racines A de la DCI des anticorps monoclonaux

Tableau XI. Durées des exclusivités commerciales par pays, accordées pour une désignation orpheline

Tableau XII. Durée de protections des données par pays

Liste des figures

Figure 1. Histogramme de la répartition géographique des patients atteints d'hémophilie A

Figure 2. Nombre de saignements moyens par patient – HAVEN

Figure 3. Nombre de saignements moyens par patient – HAVEN 3

Figure 4. Processus simplifié de dépôt et d'enregistrement d'une nouvelle DCI

Figure 5. Résumé des protections en matière de propriété intellectuelle et d'exclusivité

Figure 6. Procédure d'enregistrement en *Accelerated Assessment* dans l'UE

Figure 7 : Procédure d'enregistrement en *Accelerated Approval* aux Etats-Unis

Figure 8. Procédure d'enregistrement au Japon (SAKIGAKE)

Figure 9. Schéma de la procédure d'enregistrement au Canada en *priority review*

Figure 10. Déroulement de la procédure d'enregistrement en Suisse en procédure *fast track*

Figure 11. Procédure d'enregistrement en Australie en *priority review*

Liste des abréviations

ACPM : *Advisory Committee on Prescription Medicines*

ANVISA : *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*

AMM : *Autorisation de Mise sur le Marché*

ARN : *Acide Ribonucléique*

ARTG : *Australian Register of Therapeutic Goods*

ASMF : *Active Substance Master File*

BHK : *Baby Hamster Kidney*

BLA : *Biologic License Application*

BPCA : *Best Pharmaceuticals for Children Act*

CAT : *Committee on Advanced Therapies*

CCP : *Certificat Complémentaire de Protection*

CDC : *Center for Disease Control and Prevention*

CDER : *Center for Drug Evaluation and Research*

CDSCO : *Central Drugs Standard Control Organisation*

CFDA : *Chinese Food and Drug Administration*

CFR : *Code of Federal Regulations*

CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human use*

CHO : *Chinese Hamster Ovary* (ovaires de hamster chinois)

CIVD : *Coagulation Intravasculaire Disséminée*

COMP : *Committee for Orphan Medicinal Products*

CPAC : *Central Pharmaceutical Affairs Council*

CPE : *Centre for Products Evaluation*

CPP : *Certificate of Pharmaceutical Product*

CTD : *Common technical Document*

CTN: *Clinical Trial Notification*

DCI: *Dénomination Commune Internationale*

DIN : *Drug Identification Number*

EMA : *European Medicines Agency*

eAF : *electronic Application Form*

eCTD : *electronic Common Technical Document*

FDA : *Food and Drug Administration*

FI : Facteur de coagulation I
FII : Facteur de coagulation II
FT : Facteur Tissulaire
FV : Facteur de coagulation V
FVII : Facteur de coagulation VII
FVIII : Facteur de coagulation VIII
FIX : Facteur de coagulation IX
FX : Facteur de coagulation X
FXI : Facteur de coagulation XI
FXII : Facteur de coagulation XII
FXIII : Facteur de coagulation XIII
FIIa : Facteur II de la coagulation activé
FVa : Facteur V de la coagulation activé
FVIIa : Facteur VII de la coagulation activé
FVIIIa : Facteur VIIIa de la coagulation activé
FIXa : Facteur IXa de la coagulation activé
FXa : Facteur X de la coagulation activé
GMP : *Good Manufacturing Practices*
GGMED : *Garenciâ Geral de MEDicamentos*
HMEC : *Human Medecines Expert Commitee*
HPFB : *Health Product and Food Branch*
ICH : *International Conference on Harmonisation*
IDL : *Import Drug Licence*
IND : *Investigational New Drug*
INPI : Institut National de la Propriété Intellectuelle
INN : *International Nonproprietary Names*
IV : Intraveineux
J-NDA : *Japanese New Drug Application*
MFDS : *Ministry of Food and Drug Safety*
MHLW : *Ministry for Health, Labor and Welfare*
NIBIO : *National Institute of Biomedical Innovation*
NDS : *New Drug Submission*
NOC : *Notice Of Compliance*
NRA : *National Regulatory Authority of India*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OMPI : Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
OOPD: *Office for Orphan Product Development*
PAFSC : *Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council*
PAS : *Post-Autorisation Studies*
PCT : *Patent Cooperation Treaty*
PDCO : *Paediatric committee*
PFP3 : *Platelet Factor 3 (Facteur plaquettaire 3)*
PMDA: *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*
PGR : Plan de Gestion des Risques
PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PREA : *Paediatric Research Equity Act*
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RDC : Résolution Du Conseil
REMS : *Risk Evaluation and Mitigation Strategies*
SIPD : *Submission Information and Policy Division*
STR : *Summary Technical Report*
TFPI : *Tissue factor pathway inhibitor*
TGA : *Therapeutic Goods Administration*
UE : Union Européenne
UK : United Kingdom
USA : United States of America
Vit K : Vitamine K

Introduction

L'hémophilie de type A est une anomalie de la coagulation résultant d'un déficit en facteur VIII. Cette pathologie héréditaire se traduit par un risque hémorragique accru pouvant toucher divers parties ou organes du corps.

L'hémophilie A est une maladie orpheline incurable pour laquelle les traitements actuels consistent à pallier le déficit en facteur de la coagulation par des injections de facteurs VIII d'origine plasmatisque ou recombinante.

Cependant, ce traitement épisodique (à la suite d'une hémorragie) ou prophylactique (à visée préventive) représente une véritable charge pour les patients. En effet, les injections se font par voie intraveineuse, jusqu'à plusieurs fois par semaines. De plus, certains patients développent des anticorps anti-facteurs VIII, appelés « inhibiteurs », les rendant moins répondeurs au traitement et parfois allant jusqu'à annuler totalement son effet. Aussi existe-t-il un vrai besoin médical pour un nouveau traitement de l'hémophilie A, un traitement moins contraignant et pouvant traiter les patients avec ou sans inhibiteurs.

C'est dans le but de répondre à ce besoin médical non satisfait que les chercheurs du laboratoire japonais Chugai Pharmaceutical Co. (groupe Roche) ont depuis près de 10 ans entrepris le développement d'un traitement novateur dans la prise en charge de l'hémophilie de type A : l'emicizumab.

Après des essais cliniques probants, l'emicizumab est actuellement en voie de commercialisation sur le marché au niveau international.

La stratégie d'enregistrement d'un médicament est établie en amont du développement et prend en compte de nombreux paramètres internes et externes.

Dans le cadre de cette thèse nous proposerons une stratégie d'enregistrement issue d'une réflexion personnelle, prenant en compte ces paramètres et s'écartant de la stratégie potentielle du laboratoire Roche développant actuellement l'anticorps.

1. L'hémophilie A

1.1. Rappels physiologiques

Le sang est composé de cellules et d'un liquide, le plasma. Le sang circule dans des vaisseaux sanguins et participe, par ses différentes cellules et composants, à de multiples fonctions comme l'oxygénation, la nutrition, ou immunité.

L'hémostase correspond à l'ensemble des mécanismes qui assurent le maintien du sang à l'intérieur des vaisseaux sanguins. Elle se met en place lorsque l'intégrité du vaisseau est compromise afin d'arrêter le phénomène hémorragique. (1)

L'hémostase peut être divisée en trois temps :

❖ **L'hémostase primaire**

Elle correspond à la réaction des thrombocytes qui vont s'agglomérer afin de « colmater » la brèche vasculaire en formant un thrombus blanc ou clou plaquettaire.

Les pathologies de l'hémostase primaire peuvent être mises en évidence par plusieurs examens comme le temps d'occlusion veineux ou un dosage du facteur de Von Willebrand (permettant l'adhésion plaquettaire et le transport du facteur de coagulation VIII (FVIII). (2)

Une anomalie lors de cette étape de l'hémostase indique un dysfonctionnement au niveau plaquettaire.

❖ **La Coagulation**

La coagulation correspond à la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui constitue l'armature du caillot. Cette conversion est la conséquence d'une cascade de réactions enzymatiques à laquelle participent plusieurs protéines plasmatiques appelées facteurs de la coagulation. (3)

Tableau I. Caractéristiques des principaux facteurs de la coagulation (3)

N° Facteur	Nom	Particularité	Demi – vie	Taux minimum nécessaire
Facteur I (FI)	Fibrinogène	Absent du sérum	4-6 jours	0,5 à 1g/L
Facteur II (FII)	Prothrombine	Vit K dépendant	3-4 jours	40%, < 5% dans le sérum
Facteur V (FV)	Proaccélérine	Absent du sérum	12-36h	10-15%
Facteur VII (FVII)	Proconvertine	Vit K dépendant	4-6h	5-10%
Facteur VIII (FVIII)	Anti-hémophilie A	Absent du sérum	10-16h	30-40%
Facteur IX (FIX)	Anti-hémophilie B	Vit K dépendant	24h	30-40%
Facteur X (FX)	Stuart	Vit K dépendant	1-2 jours	10-20%
Facteur XI (FXI)	Rosenthal		1-2 jours	30%
Facteur XII (FXII)	Hageman		2-3 jours	2%
Facteur XIII (FXIII)	Stabilisant fibrine		3-7 jours	2%

La plupart des facteurs de la coagulation sont synthétisés par les hépatocytes. En conséquence, chaque fois qu'il existera une insuffisance hépatocellulaire sévère on observera une diminution globale et non sélective de l'activité de l'ensemble des facteurs de la coagulation. (1)

La vitamine K intervient au stade terminal de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation: la prothrombine (FII), la proconvertine (FVII), le facteur anti hémophilique B (FIX) et le facteur Stuart (FX). La vitamine K contrôle également la synthèse des protéines C et S qui interviennent dans l'inhibition de la coagulation en inactivant les FV et FVIII.

En cas de déficit en vitamine K le foie libère des facteurs de coagulation anormaux, qui ne se lient pas aux phospholipides. Ceci explique l'effet anticoagulant des médicaments anti-vitamine K. (1)

Le mécanisme de la coagulation comporte deux voies d'activation :

- La voie intrinsèque ou endogène dans laquelle tous les éléments nécessaires de la coagulation sont présents dans le plasma sans apports extérieurs.

- La voie extrinsèque ou exogène qui, pour être activée nécessite la présence d'éléments tissulaires comme la thromboplastine (FIII). (2)(4)

Ces deux voies sont activées en même temps et sont complémentaires. L'élément déclenchant la coagulation est le facteur tissulaire (FT). Ce récepteur membranaire a une forte affinité pour le FVII. Lorsque le FT se retrouve en contact du sang (dans le cas d'une brèche vasculaire), il active le FVII circulant en formant un complexe. À partir de la formation de ce complexe, deux voies d'activation sont possibles :

- Quand le FT est en excès, le complexe [Facteur VII activé (FVIIa) - FT] active directement le FX.
- Quand le FT est en faible quantité, le complexe [FVIIa - FT] active le FIX. L'accumulation de facteur IX activé (FIXa) en présence de son cofacteur, le facteur VIII activé (FVIIIa), de phospholipides et d'ion calcium (complexe anti-hémophilique) permettra secondairement l'activation du FX en facteur X activé (FXa).

Cette activation du FX en FXa permettra, avec l'action du facteur V activé (FVa), la transformation de la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa) et par la suite la transformation du fibrinogène en fibrine et la stabilisation du caillot. (2)

Un déficit d'un des facteurs de la coagulation entrainera des anomalies de la coagulation. Certains déficits sont dits fonctionnels, comme l'hémophilie A et B et d'autres acquis, comme l'insuffisance hépatique, la carence en vitamine K ou la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

❖ La Fibrinolyse

Cette dernière phase intervient après la coagulation pour éliminer le clou hémostatique constitué de fibrine.

Ce processus clôture la coagulation sanguine afin de re-perméabiliser les vaisseaux sanguins réparés et sert à empêcher la formation de thromboses.

La fibrine est dégradée par la plasmine en D-dimères qui peuvent être dosés dans le sang et être l'indicateur de pathologies comme la thrombose veineuse profonde ou l'embolie pulmonaire. (2)

1.2. Diagnostic et symptômes

L'hémophilie peut se manifester pour la première fois dès l'âge de 3 à 6 mois, ou plus tard, lorsque l'enfant commence à se déplacer. Des ecchymoses apparaissent au niveau des jambes et des genoux. Le diagnostic de l'hémophilie A est réalisé par dosage du FVIII. (5)

Les saignements constituent le signe principal de l'hémophilie A. Ils peuvent apparaître à divers endroits du corps, et leur gravité dépend beaucoup de leur localisation et de l'importance du déficit en facteur de la coagulation. Dans les formes sévères, les saignements surviennent après des chocs minimes pouvant passer inaperçus.

Les saignements peuvent apparaître au niveau cérébral et se caractérisent par des maux de tête persistants, des vomissements, des troubles de l'équilibre et parfois même des convulsions. Les saignements musculaires peuvent comprimer les nerfs et les vaisseaux importants entraînant douleurs et perte de sensibilité ainsi que des troubles moteurs. Les saignements apparaissent aussi au niveau articulaire.

L'articulation, d'abord indolore, gonfle jusqu'à provoquer l'immobilisation complète de celle-ci et s'accompagne de fortes douleurs. (5)

Si les saignements au niveau des muscles et surtout des articulations ne sont pas bien pris en charge, la maladie peut évoluer vers l'arthropathie hémophilique, qui peut entraîner un handicap du fait des dommages causés aux articulations. Les hémorragies internes, si elles ne sont pas prises en charge, peuvent être mortelles. (5)

1.3. Transmission

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire due à l'absence ou au déficit d'un facteur de la coagulation. Si le FVIII est absent on parle d'hémophilie A, on parle d'hémophilie B lorsque le FIX est absent. La personne hémophile ne parvient pas à former un caillot solide au cours du processus de la coagulation ce qui engendre un saignement plus long que pour une personne saine.

Les hémophilies A et B se transmettent par le chromosome X. N'ayant qu'un exemplaire de ce chromosome, les garçons sont systématiquement malades dès lors qu'ils héritent d'un gène muté. Les filles quand à elles possèdent deux chromosomes X, elles ne sont malades que si elles héritent de deux chromosomes X mutés, une situation rarissime. (5)(6)

L'hémophilie A apparaît en cas de mutation du gène F8 du locus q28 sur le chromosome X codant le FVIII. Cette mutation consiste souvent en une inversion de l'intron 22.

1.4. Epidémiologie

1.4.1. Répartition géographique

L'hémophilie A est la plus fréquente des hémophilies, puisqu'elle touche un garçon sur 5 000 naissances. L'hémophilie B est cinq fois plus rare, touchant un garçon sur 25 000 naissances. L'hémophilie C quant à elle touche environ 1 personne sur 100 000 à 1 million. (7)

Le rapport de 2015 de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie concernant 111 pays recense plus de 180 000 patients hémophiles dans le monde (6848 en France) dont 150 000 atteints d'hémophilie A (5581 en France). Ces patients sont, sans surprise, majoritairement des hommes (91%). (8)

Tableau II. Répartition géographique des patients atteints d'hémophilie A (8)

	Population
Asie dont Inde dont Chine dont Japon	35971 14508 11837 4986
Europe dont UK dont France	33059 6390 5581
Amérique latine dont Brésil	26654 9912
Proche/Moyen Orient dont Iran dont Turquie	16952 4944 4860
Amérique du Nord dont U.S.A dont Canada	17285 14175 3110
Afrique dont Egypte	13646 4358
Océanie	7592

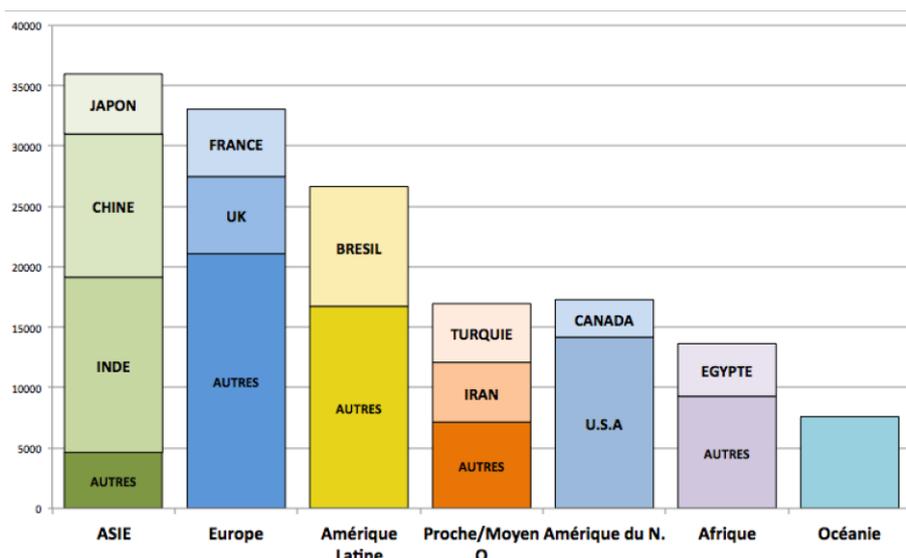


Figure 1. Histogramme de la répartition géographique des patients atteints d'hémophilie A (8)

Ces données épidémiologiques seront très précieuses dans la mise en place de la stratégie de mise sur le marché de l'emicizumab, toutefois il est possible que les populations de certains pays soient sous représentées dans ce sondage du fait de la difficulté à récolter des données dans les pays en question.

1.4.2. Populations concernées

Le rapport de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie permet également de constater que toutes les classes d'âges sont concernées par l'hémophilie A.

Tableau III. Classe d'âge des patients atteints d'hémophilie A (8)

Ages	0-4	5-13	14-18	15-44	45+	Inconnu
Population	9%	19%	12%	37%	19%	4%

Enfin, ce rapport fait également état de plus de plus de 3 000 patients (113 en France) possédant des inhibiteurs du FVIII et par conséquent ne répondant pas ou mal aux traitements de l'hémophilie disponibles actuellement. (8)

2. Etat de lieux des traitements actuels

2.1. Traitements médicamenteux

A l'heure actuelle, il n'existe pas encore de traitement curatif de l'hémophilie, le principal traitement vise à pallier le déficit en facteurs de coagulation.

❖ Traitement substitutif en FVIII

Dans le cas de l'hémophilie A, ce sont donc des concentrés de FVIII, aussi parfois appelés « facteur anti hémophilique A », qui sont administrés aux patients.

Il existe aujourd'hui plusieurs FVIII mis sur le marché, on peut les classer selon leur durée d'action qui dépend de leur demi vie. Les facteurs d'action courte ont une durée de vie comprise entre 10 et 12 heures (9) et nécessiteront des injections intraveineuses (IV) fréquentes et par conséquent contraignantes pour les patients (10).

Tableau IV. FVIII plasmatiques ou recombinants de courte durée d'action disponibles sur le marché (non exhaustif) (10)

Nom de marque	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Origine	Laboratoire
Kogenate®	Octocog alpha	Recombinante (BHK)	Bayer
Helixate Nexgen®	Octocog alpha	Recombinante (BHK)	CSL Behring
Advate®	Octocog alpha	Recombinante (CHO)	Baxter
Kovaltry®	Octocog alpha	Recombinante (CHO)	Bayer
Refacto AF®	Moroctocog alpha	Recombinante (CHO)	Pfizer

Factane®	-	Plasmatique	LFB
Octanate®	-	Plasmatique	Octapharma
Monoclante-P®	-	Plasmatique	CSL Behring
Hemofil-M®	-	Plasmatique	Baxter

BHK : *Baby Hamster Kidney* - CHO : *Chinese Hamster Ovary*

Afin de limiter le nombre d'injections nécessaires tout en maintenant un profil hémodynamique satisfaisant, les laboratoires pharmaceutiques ont entrepris le développement de facteurs de coagulations d'action longue.

C'est ainsi qu'est apparu sur le marché américain en décembre 2016 Adynovate des laboratoires Baxalta® permettant de limiter la fréquence des injections à deux par semaines.

Les concentrés de FVIII, plasmatiques ou recombinants, ont deux indications, l'une de traitement et l'autre de prévention.

L'indication de traitement, aussi appelée « traitement à la demande » ou « traitement épisodique », intervient lorsque le patient est victime d'une hémorragie. L'objectif est alors de fournir au patient un apport exogène de FVIII, rendant ainsi possible la coagulation.

L'indication de prévention, quant à elle, s'inscrit dans une stratégie prophylactique. En effet, elle vise à diminuer la gravité de la maladie, en augmentant le taux de FVIII circulant. Les lignes directrices relatives à la prise en charge de l'hémophilie distinguent trois types de prévention (12) :

- la prévention primaire, chez le jeune enfant, « avant la deuxième manifestation clinique de saignement des grosses articulations (chevilles, genoux, hanches, coudes, épaules) » et avant « l'âge de 3 ans »,
- la prévention secondaire, « après deux saignements ou plus des grosses articulations » et « avant l'apparition de la maladie articulaire »,
- la prévention tertiaire, « après l'apparition de la maladie articulaire ».

À ces trois types de préventions, dite continues, s'ajoute également la prévention intermittente ou épisodique, qui correspond à une administration

prophylactique pour prévenir un saignement, « durant une période de 45 semaines, maximum, par an », selon ces mêmes lignes directrices.

Les concentrés de FVIII ne présentent pas d'effets indésirables majeurs, hormis l'apparition d'inhibiteurs de ce même facteur. Ces inhibiteurs sont en réalité des anticorps anti-facteur VIII, qui, en neutralisant le FVIII, vont rendre inefficace le traitement substitutif.

Le développement d'inhibiteurs concerne entre 4 et 18 % des hémophiles A (9) et touche plus fréquemment les formes sévères (30 % des hémophilies A sévères).

❖ **Traitements en présence d'inhibiteurs du facteur VIII**

Plusieurs traitements ont donc été développés afin d'offrir des alternatives thérapeutiques aux patient présentant des inhibiteurs du facteur VIII. Le premier d'entre eux consiste à augmenter les doses de facteur VIII injectées, afin de saturer l'inhibiteur. Ce traitement n'est toutefois envisageable qu'en deçà d'un certain titre d'inhibiteur (5 Unités Bethesda) (9).

Une autre stratégie vise à s'affranchir du FVIII et de son inhibiteur, court-circuitant ainsi la voie endogène de la coagulation. Les médicaments s'inscrivant dans cette stratégie thérapeutique sont appelés *bypassing agents*. Pour cela, il est possible d'avoir recours à des complexes prothrombiques activés d'origine plasmatique (Feiba®) ou à des facteurs VII activés d'origine recombinante (Novoseven®) (9). Ces derniers fonctionnent en permettant l'activation plaquettaire par formation d'un complexe avec le facteur tissulaire et en activant le FX.

Enfin, il existe un dernier traitement possible, l'induction de tolérance immune. Cette thérapie vise à ré-induire une tolérance immune, grâce à des administrations répétées de FVIII (12).

❖ La desmopressine

La desmopressine, qui est majoritairement prescrite dans le traitement du diabète insipide d'origine centrale, peut également être utilisée pour les formes mineures d'hémophilie A. En effet, la desmopressine libère dans le plasma du facteur VIII et du facteur de Von Willebrand (13). Elle permet ainsi d'augmenter entre trois et cinq fois le taux de base en FVIII (14).

❖ L'acide tranexamique

L'acide tranexamique est un médicament antifibrinolytique, il va donc stabiliser les caillots sanguins, en empêchant leur dissolution. En effet, l'acide tranexamique agit en inhibant l'activation du plasminogène en plasmine.

Ainsi, l'acide tranexamique (Exacyl®) peut être recommandé chez le patient hémophile, dans le cas de saignements superficiels, de l'épiderme ou de la muqueuse (12).

❖ L'acide aminocaproïque

L'acide aminocaproïque, ou epsilon aminocaproïque, est également un médicament antifibrinolytique, qui va stabiliser les caillots sanguins, via le même mode d'action. Néanmoins, à cause de sa demi-vie plasmatique plus courte et de sa plus grande toxicité pour une moindre puissance, l'acide aminocaproïque (Amicar®) est moins utilisé que l'acide tranexamique (12).

2.2. Limites des traitements actuels et opportunités

Comme nous l'avons vu, l'hémophilie A est une maladie chronique, pour laquelle une prise en charge globale et transversale est primordiale. Au cœur de cette prise en charge, le traitement substitutif par concentrés de facteur VIII occupe une place majeure.

Et si les dernières décennies ont vu de nombreux progrès thérapeutiques, parmi lesquels l'apparition des facteurs recombinants et la plus grande sécurisation du circuit des médicaments dérivés du sang, nul doute que des progrès sont toujours possibles et que l'hémophilie A demeure un terrain d'investigation médicale et pharmaceutique.

Ainsi, bien que des traitements existent pour la prise en charge de l'hémophilie de type A, leurs limites créent un besoin médical non satisfait, et laissent donc place à une molécule innovante, tant dans son approche que dans ses propriétés.

L'emicizumab n'est cependant pas le seul traitement innovant de l'hémophilie A actuellement en développement. Une concurrence existe et la menace la plus sérieuse pourrait être le concizumab® développé par Novo Nordisk. Il s'agit d'un anticorps monoclonal visant à bloquer l'interaction du Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) avec le site actif du FXa, interaction qui a pour effet de bloquer l'action du FXa. Empêcher cette inhibition permettrait d'obtenir une coagulation efficace avec des taux plus faibles de FVIII. (15)

Cette toute nouvelle approche pourrait également représenter une révolution dans le traitement de l'hémophilie, cependant cette molécule est toujours en phase d'essais cliniques et son accès au marché n'est pas prévu avant l'horizon 2020. (16)

Enfin, dans un avenir plus lointain on peut envisager un traitement de l'hémophilie A par thérapie génique. Le traitement par thérapie génique étant ponctuel curatif et en théorie définitif, il marquerait la fin de la nécessité de traitements prophylactiques de l'hémophilie A et donc de celle de l'emicizumab.

L'environnement concurrentiel de l'emicizumab apparaît donc chargé, il sera primordial d'optimiser la stratégie réglementaire afin d'accéder au marché dans les délais les plus brefs possibles

2.3. L'emicizumab

2.3.1 Présentation et mode d'action

Face aux limites des traitements actuels, les chercheurs des laboratoires Chugai Pharmaceutical Co. ont souhaité trouver d'autres cibles afin de restaurer la cascade de la coagulation chez les patients atteints d'hémophilie A. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les hémophiles souffrent d'un déficit en FVIII, ce qui interrompt la voie intrinsèque de la coagulation.

Alors que les traitements actuels visent à remplacer le FVIII, déficitaire, les chercheurs du laboratoire Chugai Pharmaceutical Co. ont souhaité imaginer un médicament capable de remplacer l'action du FVIII dans la cascade de coagulation.

En effet, le FVIII, une fois activé, se lie au FIXa et au FX, permettant ainsi l'activation de ce dernier. (17) Ils ont donc choisi de créer une molécule capable de réaliser cette liaison entre les FIXa et FX, ainsi que l'activation du FX, se substituant ainsi au FVIII.

Cette molécule étant indépendante du FVIII, elle pourra agir même en présence d'inhibiteurs de ce dernier, ce qui constitue un avantage certain et une avancée majeure pour les patients possédant ces inhibiteurs. En effet, ces patients ne répondent plus au traitement par FVIII à cause des inhibiteurs et les thérapies alternatives actuelles ne sont pas optimales.

En somme, cette stratégie thérapeutique constitue une nouvelle approche, un nouveau paradigme dans le traitement de l'hémophilie A, qui se révèlent être paradoxalement indépendante du FVIII, déficitaire chez ces patients.

2.3.2. Développement clinique

Après des résultats précliniques concluants et prometteurs (18), l'efficacité et la sécurité de l'emicizumab ont été testées lors d'études cliniques.

Le développement clinique est une étape capitale dans le développement d'un médicament. C'est également une étape particulièrement cruciale dans la mise en place de la stratégie d'enregistrement. En effet, les données de sécurité, d'efficacité et de tolérance obtenues dans le traitement de la maladie ciblée vont constituer la base de l'argumentaire de l'industriel dans ses échanges avec les Autorités de santé et vont conditionner l'ensemble des prétentions que celui-ci peut avoir concernant l'indication, les délais d'approbation, les aides financières potentielles, la protection intellectuelle ou encore le prix et le remboursement éventuel de son produit.

L'étude de phase I/II s'est déroulée au Japon après enregistrement des essais cliniques auprès de la *Pharmaceuticals and Medical Device Agency* (PMDA) japonaise faisant suite au dépôt d'une « Notification d'essai clinique » (CTN : *Clinical Trial Notification*). (19)

Cette étude de phase I/II *first in human* pour l'emicizumab nommée « *A first-in-human study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects* » est une étude monocentrique, en double aveugle, randomisée, à escalade de doses interindividuelle. Elle a permis de montrer une très bonne tolérance et un profil pharmacocinétique idéal, à la fois chez les volontaires japonais et chez les volontaires caucasiens (hommes blancs originaires d'Europe de l'Ouest). Les deux critères d'évaluation principaux de l'étude à savoir la sécurité et la pharmacocinétique ont été satisfaits.

La cinétique de la molécule observée durant l'étude a montré un profil en faveur d'une administration sous cutanée hebdomadaire confirmant les résultats des études précliniques préalables. (20)

Suite à cette étude aux résultats encourageants, trois études de phase III ont été menées avec comme objectif de démontrer l'efficacité et la sécurité, par rapport aux traitements standards, et ce, au sein de trois sous-populations : les patients

hémophiles A avec inhibiteurs, les patients hémophiles A sans inhibiteurs et la population pédiatrique hémophile A.

❖ HAVEN 1

Les caractéristiques de cette première étude de phase III menée depuis novembre 2015 sont présentées dans le tableau suivant:

Tableau V. Caractéristiques de l'étude HAVEN 1 de phase III (21)

Titre	<i>A phase III study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab in hemophilia A Patients with Inhibitors (HAVEN 1)</i>
Phase	Phase III
Type d'étude	Etude de phase III ouverte, randomisée, multicentrique.
Objectif(s)	Evaluation de l'efficacité, de la pharmacocinétique et de la sécurité de l'emicizumab en traitement prophylactique chez des patients atteints d'hémophilie A et avec inhibiteurs.
Durée de l'étude	31 mois
Durée du protocole	108 semaines (27 mois)
Critère primaire d'évaluation	Nombre de saignements
Groupes	<p><u>3 bras :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras A : traitement prophylactique par emicizumab, pour les patients ayant reçu précédemment un traitement épisodique par <i>bypassing agents</i> + traitement épisodique par <i>bypassing agents</i> - Bras B : pas de traitement prophylactique par emicizumab, poursuite du traitement épisodique par <i>bypassing agents</i> débuté précédemment (possibilité de passer au traitement prophylactique par emicizumab après 24 semaines d'études) - Bras C : traitement prophylactique par emicizumab, pour les patients ayant reçu précédemment un traitement prophylactique par <i>bypassing agents</i> + traitement épisodique
Administration	Administration sous-cutanée d'emicizumab: <ul style="list-style-type: none"> - dose de 3 mg/kg/sem. les quatre premières semaines, - dose de 1,5 mg/kg/sem. ensuite.
Nombre de patients	118
Age	≥ 12 ans

Pays	Afrique du Sud, Allemagne, Australie, Corée du Sud, Costa Rica, Etats-Unis, France, Italie, Japon, Nouvelle-Zélande, Pologne, Royaume-Uni
------	---

Il a été constaté, à l'issue des 24 premières semaines de l'étude, que les bras A et C (emicizumab + *bypassing agents*) avaient un nombre de saignements moyen par patient significativement moins important que le bras B (*bypassing agents* seuls).

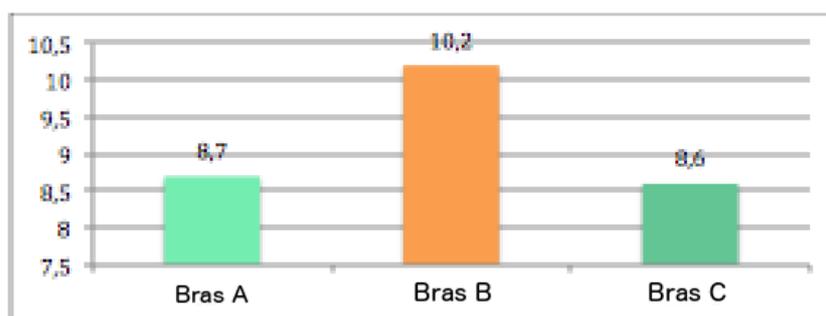


Figure 2. Nombre de saignements moyens par patient – HAVEN (21)

Cette diminution du nombre de saignements dans le bras A est également valable pour les saignements articulaires. De même, le nombre de patients n'ayant présenté aucun saignement est significativement plus faible dans le bras A (46 ; 71,8%) que dans le bras B (26 ; 81,3%). (21)

Par ailleurs, une comparaison intra-individuelle des patients du bras C démontre une baisse significative du nombre de saignements durant leur traitement prophylactique par emicizumab, par rapport à la période précédente où ils étaient traités par prophylaxie de *bypassing agents*. (21)

❖ HAVEN 2

Les informations relatives à la deuxième étude de phase III, intitulée HAVEN 2, au sein de la population pédiatrique hémophile A, sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau VI. Caractéristiques de l'étude HAVEN 2 de phase III (22)

Titre	<i>A study of once-weekly emicizumab in children and adolescents Patients with hemophilia A and factor VIII (FVIII) Inhibitors (HAVEN 2)</i>
Phase	Phase III
Type d'étude	Etude de phase III ouverte, multicentrique, à 1 seul bras.
Objectif(s)	Etudier l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de l'emicizumab chez des patients pédiatriques avec inhibiteurs, en administration sous cutanée hebdomadaire
Durée de l'étude	31 mois
Durée du protocole	52 semaines
Critères primaires d'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de saignements - Pourcentage de participants avec des Evènements Indésirables (EI) - Concentration minimale en emicizumab
Groupes	1 seul bras, patients traités par emicizumab
Administration	Administration sous cutanée d'emicizumab à : <ul style="list-style-type: none"> - 3 mg/kg/sem. pendant 4 semaines, - 1,5 mg/kg/sem. ensuite <p style="text-align: right;">Durée totale : 52 semaines</p>
Nombre de patients	40
Age	< 17 ans
Pays	Afrique du Sud, Allemagne, Espagne, Etats-Unis, Italie, Japon, Turquie, Royaume-Uni

Les résultats préliminaires de l'étude ayant commencée en juin 2016 montrent que le nombre de saignements sous traitement prophylactique par emicizumab était significativement plus faible que sous traitement prophylactique standard cette population pédiatrique. (22)(23)

❖ HAVEN 3

Les informations relatives à la troisième étude de phase III intitulée HAVEN 3, menée depuis septembre 2016 chez les patients hémophiles A sans inhibiteurs, sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau VII. Caractéristiques de l'étude HAVEN 3 de phase III (24)

Titre	<i>A clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab in hemophilia A Patients without Inhibitors (HAVEN 3)</i>
Phase	Phase III
Type d'étude	Etude de phase III ouverte, randomisée, multicentrique.
Objectif(s)	Evaluation de l'efficacité, de la pharmacocinétique et de la sécurité de l'emicizumab en traitement prophylactique chez des patients atteints d'hémophilie A et sans inhibiteurs.
Durée de l'étude	18 mois
Durée du protocole	108 semaines
Critère primaire d'évaluation	Nombre de saignements
Groupes	<ul style="list-style-type: none"> - Bras A : patients ayant précédemment reçu un traitement prophylactique par FVIII, reçoivent une prophylaxie par emicizumab (3 mg/kg/sem. pendant 4 semaines, puis 1,5 mg/kg/sem.) - Bras B : patients ayant précédemment reçu un traitement épisodique par FVIII, reçoivent une prophylaxie par emicizumab (3 mg/kg/sem. pendant 4 semaines, puis 1,5 mg/kg/sem.) - Bras C : patients ayant précédemment reçu un traitement épisodique par FVIII, reçoivent une prophylaxie par emicizumab (3 mg/kg/sem. pendant 4 semaines, puis 3mg/kg/2sem.) - Bras D : patients ayant précédemment reçu un traitement prophylactique par FVIII, poursuivent leur traitement épisodique par FVIII (ils ont la possibilité de passer au traitement prophylactique par emicizumab au bout de 24 semaines).

Administration	Sous-cutanée.
Nombre de patients	145
Age	≥ 12 ans
Pays	Afrique du Sud, Allemagne, Australie, Corée du Sud, Costa Rica, Etats-Unis, France, Italie, Japon, Nouvelle-Zélande, Pologne, Royaume-Uni

L'efficacité de l'emicizumab a été démontrée une nouvelle fois dans cette étude HAVEN 3, il a été constaté une diminution significative du nombre de saignements, dans l'ensemble des bras traités (A, B et C), par rapport au bras du comparateur (D). (24) En revanche, il a été constaté un nombre de saignements dans les bras A et B inférieur à celui dans le bras C. Cette différence n'est toutefois pas significative.

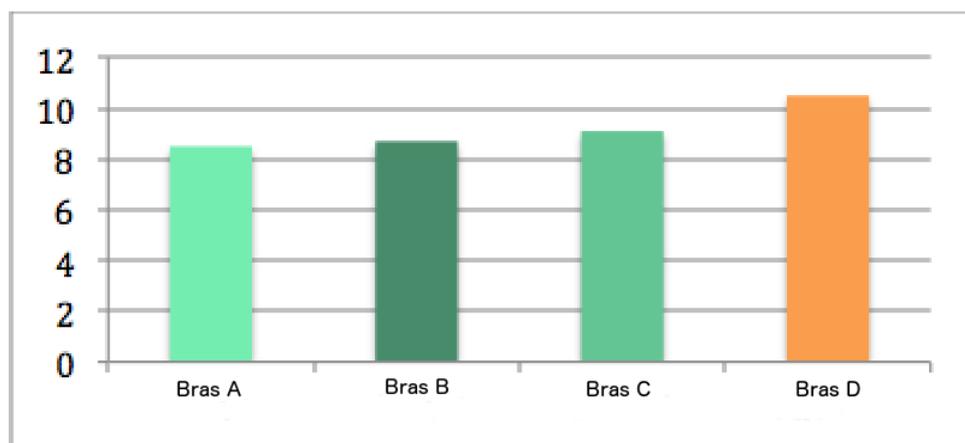


Figure 3. Nombre de saignements moyens par patient - HAVEN 3 (24)

❖ Synthèse

Au sein de la population hémophile A avec inhibiteurs, l'étude HAVEN 1 a confirmé l'efficacité (baisse du nombre de saignements) et la sécurité de l'emicizumab. L'étude HAVEN 3 a fait de même parmi les patients hémophiles A sans inhibiteurs. Quant à l'étude HAVEN 2, elle a confirmé ces mêmes éléments (efficacité et sécurité), au sein de la population pédiatrique hémophile A.

Ainsi, les études de phase III ont démontré l'efficacité clinique de l'emicizumab, se traduisant notamment par une diminution du nombre de saignements par rapport aux traitements standards. En outre, l'emicizumab ne dégrade pas la qualité de vie des patients, il semble au contraire l'améliorer sur certains points. Cet atout est vraisemblablement lié à la posologie et à la voie d'administration de ce produit.

Enfin, l'emicizumab a démontré un excellent profil de tolérance, avec très peu d'effets indésirables, ces derniers étant par ailleurs mineurs et, en grande partie, liés davantage à l'injection qu'au produit lui-même.

L'ensemble des données et résultats collectés permettent d'aborder sereinement la phase suivante, à savoir l'enregistrement de la molécule et seront des arguments de poids lors des échanges avec les autorités de santé.

3. Stratégie de mise sur le marché international

3.1. Rappels

3.1.1. Facteurs pris en compte

Nous proposerons dans cette partie une stratégie d'enregistrement sans lien avec la stratégie potentielle du laboratoire développant actuellement l'emicizumab.

Nous nous positionnerons comme étant un laboratoires français d'envergure internationale et possédant des filiales dans les pays dans lesquels nous envisageons l'accès au marché.

❖ Développement

La stratégie d'enregistrement doit être pensée et élaborée bien en amont de l'enregistrement lui même afin de garantir une gestion optimale des *timing* et de s'assurer que l'accès aux différents marchés visés se fasse dans les délais les plus brefs qu'il est possible d'atteindre afin de rentabiliser au plus vite le développement du produit et permettre un accès rapide pour les patients.

Il est essentiel de conserver une vision globale du processus d'enregistrement à partir de l'entrée du médicament en phase clinique. En effet, le protocole, le nombre de patients inclus ainsi que les centres et les pays choisis pour réaliser les essais cliniques seront cruciaux et conditionneront le bon déroulement des procédures d'enregistrement à suivre.

Dans notre situation les essais cliniques de phase I et II ont été réalisés au Japon ce qui se révélera un atout important lors de l'enregistrement dans ce pays. Les essais de phase III sont des essais multicentriques internationaux incluant un nombre important de patients. Les excellents résultats obtenus au cours de ces essais seront des arguments de poids lors des discussions avec les Autorités de santé.

❖ Les caractéristiques du médicament

Les caractéristiques de notre médicament et la pathologie traitée sont également des critères essentiels à prendre en compte. L'emicizumab est employé dans le traitement de l'hémophilie A, une maladie considérée comme rare au vue de sa prévalence (8). Développer un médicament pour une maladie rare peut permettre d'obtenir une désignation comme « médicament orphelin » si les critères requis sont remplis. L'obtention de cette désignation s'accompagnera de nombreux avantages dans l'enregistrement du médicament qu'il est impératif d'obtenir.

L'emicizumab est un médicament issu des biotechnologies. Il sera soumis à des particularités réglementaires qu'il faudra anticiper et auxquelles ils faudra se soumettre.

❖ L'épidémiologie

Un autre critère essentiel à prendre en compte dans la stratégie d'enregistrement est l'épidémiologie de la pathologie traitée dans les pays visés. En effet plus l'incidence de la pathologie est importante plus le nombre de patients potentiels sera élevé.

Dans le cas de l'hémophilie A, la répartition géographique est uniforme et on retrouvera d'avantage de patients atteints dans les pays les plus peuplés (8). La Chine, l'Inde, les Etats Unis, le Brésil et l'Europe étant les zones géographiques les plus peuplés, elles semblent donc s'imposer comme des marchés qu'il sera important de viser dans notre stratégie d'enregistrement.

❖ Les réglementations locales

Les procédures et les délais d'enregistrement sont propres à chaque pays. Il apparaît essentiel d'avoir une parfaite maîtrise de ces réglementations locales afin d'assurer un enregistrement le plus rapide possible en anticipant les exigences et les délais locaux.

Pour ce qui est du dossier d'enregistrement, la plupart des pays acceptent le format *Common technical Document* (CTD), néanmoins quelques pays exigent encore une soumission dans un format particulier et exigent généralement des

traductions dans la langue locale.

Un grand nombre de pays considérés comme émergents exigent d'avoir comme contact une entité installée sur le territoire de leur pays. Le laboratoire pourra alors choisir d'avoir une filiale locale (ce qui est notre choix), ou de négocier un contrat avec une entreprise locale qui assurera l'exploitation du médicament dans le pays.

Il faudra en plus des spécificités réglementaires, être familier avec les caractéristiques culturelles et des coutumes des pays visés lors de l'enregistrement. Cet aspect ne doit pas être négligé et peut conditionner le bon déroulement du dialogue avec les Autorités locales. Un pays comme la Russie par exemple semble particulièrement attractif compte tenu de sa population et de sa croissance économique, cependant, les mesures protectionnistes locales constituent un frein pour les laboratoires cherchant à atteindre ce marché.

❖ **Le marché pharmaceutique des pays visés**

Dans le cadre de l'enregistrement de l'emicizumab, il est également impératif d'analyser les marchés pharmaceutiques ainsi que les systèmes de soin des pays visés. En effet, l'emicizumab étant un produit novateur issu des biotechnologies, son prix sera sensiblement élevé. Il sera essentiel de s'assurer que les pays dans lesquels nous réalisons notre enregistrement possèdent une population suffisamment aisée pour pouvoir acquérir ce nouveau traitement et/ou que leur système de santé permette un remboursement suffisamment intéressant pour inciter à son acquisition.

Dans ce contexte et après avoir pris en compte l'ensemble des facteurs énoncés précédemment, nous choisissons d'enregistrer l'emicizumab tout d'abord dans l'Union Européenne, aux Etats Unis, au Japon, au Canada, en Suisse et en Australie dans le cadre de notre première vague d'enregistrement. Ces pays possèdent les marchés pharmaceutiques les plus importants et les systèmes de santé les plus avancés. L'enregistrement dans ces pays pourra également servir de référence pour les enregistrements en deuxième vague

La deuxième vague de notre enregistrement se fera en Chine, au Brésil, en Inde, et en Corée du Sud. Les trois premiers sont des pays en développement et forts d'une population importante, ils représentent des marchés que nous souhaitons

atteindre rapidement. La Corée du Sud quant à elle représente un marché moins important mais son système de soin performant en fait un marché intéressant pour l'emicizumab.

3.1.2. Désignation de médicament orphelin

Il est possible d'obtenir une désignation de « médicament orphelin » dans certains pays possédant la législation appropriée.

L'obtention de cette désignation n'est possible que si le produit développé satisfait certains critères développés ci après, elle s'accompagne de plusieurs avantages et aides de la part des Agences de santé et sera donc un enjeu lors du développement. Cette demande devra être faite bien en amont de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

L'indication pour laquelle nous ferons la demande de désignation comme médicament orphelin est la suivante : « Traitement prophylactique des hémorragies dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A) chez les patients préalablement traités ou non, présentant ou non des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII. »

3.1.2.1. Union Européenne

❖ Critères d'obtention

Selon l'*European Medicines Agency* (EMA), un produit médicamenteux est désigné comme produit médicamenteux orphelin s'il satisfait les critères suivants (25):

- Il a pour but de diagnostiquer, prévenir ou traiter une maladie mortelle ou chroniquement invalidante.
- La maladie touche moins de 5 personnes sur 10 000 dans la Communauté Européenne au moment de la demande, ou, la commercialisation du produit médicamenteux dans la Communauté ne générerait pas un retour suffisant pour justifier l'investissement.

- Il n'existe pas de méthode de diagnostic, de prévention ou de traitement satisfaisants de la maladie, autorisés dans la Communauté européenne ou s'ils existent, le produit médicamenteux doit montrer un bénéfice supérieur et significatif pour les patients atteints par cette maladie

L'hémophilie A est une maladie très invalidante et chronique et concerne environ 1 naissance sur 5000 pour une prévalence en Europe de 33 000 personnes sur une population d'environ 500 millions soit environ 1 personne sur 15 000. Notre traitement satisfait donc le critère de faible prévalence et de gravité.

De plus, de part sa facilitation potentielle de la prise en charge de la maladie et son efficacité clinique, y compris chez les patients présentant des résistances au FVIII, l'emicizumab présente un bénéfice supérieur et significatif aux thérapies actuelles. Ce bénéfice peut être revendiqué lors de la demande de désignation comme « médicament orphelin ».

❖ Démarche d'obtention

La demande de désignation est examinée par l'EMA et plus précisément par le *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)*.

Le *timing* le plus pertinent en ce qui concerne le dépôt de demande de désignation semble être en amont du début des études cliniques. Dans notre cas nous avons choisi d'effectuer cette demande après la tenue d'une réunion de pré soumission (*presubmission meeting*) avec l'EMA qui a permis de confirmer la pertinence de cette demande et ce, avant le début du premier essai clinique de phase III.

Conformément aux exigences de l'EMA concernant la demande de désignation comme médicament orphelin, le dossier de demande fut rempli en respectant les parties suivantes:

1. A. Description de la maladie
2. B. Prévalence de la maladie
3. C. Retour sur investissement potentiel
4. D. Autres méthodes pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de la maladie
5. E. Etape de développement actuelle du traitement

Le COMP a ensuite émit son avis concernant la désignation de l'emicizumab comme médicament orphelin dans le traitement de l'hémophilie A conformément au délai de 90 jours auquel il était tenu.

Cette décision fut validée par la Commission Européenne conformément au délai de 30 jours auquel elle est tenue) et publiée sur le site de l'EMA.

Suite à cette décision et dans le but à la fois d'assurer le maintien de cette désignation avant l'octroi de l'AMM et d'obtenir dans le futur l'exclusivité de 10 ans sur le marché, nous avons soumis à l'Agence Européenne une « demande de maintien de la désignation orpheline ». (26)

Chaque année consécutive à l'obtention de la désignation, nous sommes également tenus de soumettre un « rapport annuel de développement ». Ce rapport contient les éléments suivants (27) :

- Le détail des études cliniques en cours ou effectuées
- Une description du plan de développement pour l'année à venir
- Tout problème éventuel anticipé

❖ **Avantages obtenus**

L'obtention de la désignation orpheline auprès de l'EMA nous permet de bénéficier de plusieurs avantages (28) :

- Un conseil scientifique de l'EMA appelé *Protocol Assistance*,

- Une exclusivité de notre produit sur le marché pendant 10 ans (aucun médicament similaire avec la même indication ne peut être mis sur le marché) avec possibilité de 2 ans supplémentaires avec l'approbation du Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP),
- Une possible réduction des frais de dossiers lors de l'enregistrement.

3.1.2.2. Etats Unis

❖ Critères d'obtention

La législation américaine relative aux médicaments orphelins découle de l'*Orphan Drug Act*, de 1983. Cette loi vise à inciter les industriels à développer des médicaments pour des maladies orphelines.

Selon le CFR (*Code of Federal Regulations*) des Etats-Unis (28), un médicament orphelin (*orphan drug*) est défini comme un médicament conçu pour traiter des maladies rares. Une maladie rare est entendue comme une maladie :

- touchant moins de 200 000 personnes aux Etats-Unis ou,
- touchant plus de 200 000 personnes aux Etats-Unis mais pour laquelle le coût pour développer et rendre disponible un médicament ne serait pas compensé par les ventes de ce médicament aux Etats-Unis.

Compte tenu de la prévalence de l'hémophilie A, il est possible de revendiquer le premier critère d'éligibilité à la désignation comme médicament orphelin. En effet, le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) a réalisé une étude afin d'estimer le nombre d'hémophiles A aux Etats-Unis. En récoltant des données de six Etats américains, le CDC a pu obtenir une prévalence (10,5 pour 100 000) et ainsi estimer les nombres de personnes atteintes d'hémophilie A au niveau national. Cette étude estime donc à 13 320 le nombre de personnes touchées par l'hémophilie A aux Etats-Unis. (74)

Ce chiffre est bien inférieur au seuil de 200 000 personnes, l'emicizumab est donc éligible à une désignation comme médicament orphelin pour le traitement de l'hémophilie A.

❖ Démarche d'obtention

La demande de désignation doit être adressée à la FDA et plus précisément à l'*Office for Orphan Product Development (OOPD)*.

Le suivi de la demande de désignation devra être assuré par une filiale aux Etats-Unis, car toutes les communications avec l'OOPD doivent être réalisées avec un agent résidant sur place. (28)

Conformément au CFR, nous avons déposé deux exemplaires de notre dossier de demande de désignation comme médicament orphelin, tous deux datés et signés, et contenant les informations suivantes :

- une déclaration du laboratoire, où nous demandons la désignation comme médicament orphelin pour une maladie rare,
- les coordonnées du laboratoire, ainsi que le nom du médicament (DCI et nom de marque),
- une description de la maladie, l'utilisation proposée de notre médicament et une justification de l'intérêt de notre médicament,
- une description du médicament (données de caractérisation, d'efficacité, *in vitro*, *in vivo*, etc),
- un résumé du statut réglementaire et de l'historique du médicament, aux Etats-Unis et à l'étranger (ex : demande d'AMM, etc),
- documentations pour justifier que la maladie ciblée touche moins de 200 000 personnes aux Etats-Unis. (28)

Pour ce qui est du calendrier, nous avons déposé notre demande de désignation aux Etats-Unis avant de débuter nos études cliniques comme dans le cas de la demande européenne.

Toujours conformément à la législation américaine, jusqu'à l'obtention de notre AMM aux Etats-Unis, nous avons soumis un rapport annuel à l'OOPD, afin de maintenir notre désignation. Dans ce rapport, nous détaillons l'avancement de nos études ainsi que les prochaines étapes du développement, et nous discutons les éventuels changements qui auraient pu affecter cette désignation.

❖ **Avantages obtenus**

En obtenant une désignation comme médicament orphelin, nous nous voyons attribuer plusieurs avantages. Tout d'abord, nous bénéficions d'une approbation exclusive (« *exclusive approval* ») pendant 7 ans, c'est-à-dire que durant cette période, un autre médicament ne pourra pas recevoir d'AMM pour la même indication orpheline (28).

Outre cette exclusivité, il existe plusieurs autres avantages, essentiellement financiers, afin de réduire les coûts de développement. Ainsi la désignation comme médicament orphelin nous rend éligible à des crédits d'impôts (jusqu'à 50 % de certains coûts) associés aux études cliniques réalisées pour le développement du médicament dans son indication orpheline. Enfin, nous pouvons également être éligibles à des bourses attribuées pour la recherche sur les maladies rares.

3.1.2.3. Japon

❖ **Critères d'obtention**

Au Japon, un médicament orphelin est défini comme un médicament visant une maladie ou pathologie touchant moins de 50 000 personnes et considérée comme grave. Le médicament candidat à la désignation doit également démontrer qu'il remplira un besoin médical élevé. (30)

Afin d'obtenir une désignation comme médicament orphelin au Japon, un médicament doit ainsi démontrer que :

- le nombre de patients susceptibles de recourir au médicament est inférieur à 50 000 au Japon,
- le médicament est indiqué pour le traitement d'une maladie grave, pour laquelle il y a un besoin médical élevé, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique ou que le médicament apporte une efficacité et une sécurité supérieure,
- le médicament candidat dispose d'un plan de développement approprié. (30)

En matière d'épidémiologie, la population japonaise compte environ 5 000 personnes atteintes d'hémophilie A (8), ce qui est bien inférieur au seuil de 50 000 requis pour la désignation orpheline. Pour ce qui est du besoin médical, s'il existe déjà des traitements pour l'hémophilie A, l'emicizumab a l'ambition d'apporter une plus grande sécurité, une meilleure efficacité (et une amélioration de la qualité de vie pour les patients), nous remplissons donc également ce second critère.

❖ Démarche d'obtention

Bien que ce soit le *Ministry for Health, Labor and Welfare* (MHLW) qui accorde *in fine* la désignation, le processus d'obtention au Japon est multipartite et implique :

- le MHLW (*Ministry for Health, Labor and Welfare*),
- le PMDA (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*),
- le NIBIO (*National Institute of Biomedical Innovation*),
- le PAFSC (*Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council*).

Avant de soumettre officiellement notre dossier de demande de désignation, nous avons eu un rendez-vous (*presubmission meeting*) avec le MHLW, afin de revoir notre dossier. (31)

Conformément à la réglementation japonaise, notre dossier comprenait notamment un formulaire (*application form*), contenant les données suivantes :

- nom de la substance active,
- composition du produit,
- aperçu du processus de production,
- dosage et administration prévus,
- indication prévue,
- justification du bénéfice médical significatif au Japon. (31)

Afin d'étayer ce dernier point, nous avons fourni des informations sur :

- la description de la maladie (physiopathologie et symptomatologie, nombre de patients atteints, prévalence, justification des faiblesses des traitements actuels),

- les données du médicament (mécanisme d'action, données cliniques et non cliniques),
- le résumé du statut réglementaire et de l'historique du médicament, hors du Japon,
- le résumé du développement actuel du médicament et plan de développement au Japon. (31)

Pour ce qui est du calendrier, nous avons déposé notre demande de désignation comme médicament orphelin au Japon avant de commencer nos études cliniques.

❖ **Avantages obtenus**

Plusieurs intérêts pour les laboratoires sont associés à la désignation comme médicament orphelin, afin d'inciter l'industrie pharmaceutique à développer des médicaments pour ces indications. Ainsi, au Japon, l'obtention de la désignation comme médicament orphelin nous permet de bénéficier :

- d'une période d'exclusivité commerciale de 10 ans (c'est-à-dire qu'aucun autre médicament ne pourra être autorisé pendant cette période sur la même indication),
- de procédures de *Priority Consultation* et de *Priority Review* lors de la demande d'AMM auprès du PMDA.
- de déduction d'impôts de 12 % sur les dépenses de Recherche & Développement engagées sur le médicament orphelin,
- de conseils scientifiques et administratifs gratuits auprès du PMDA, du MHLW et du NIBIO.
- de bourses pour la recherche, délivrées par le NIBIO. (31)

3.1.2.4. Autres pays

Parmi les autres pays dans lesquels nous envisageons un enregistrement, certains proposent des mesures incitatives dans le cadre de l'enregistrement d'un médicament orphelin.

L'obtention de la désignation comme médicament orphelin par l'*Australian Register of Therapeutic Goods* (ARTG) nous permet de prétendre à une exonération des frais d'évaluation de notre dossier d'AMM ainsi qu'un conseil scientifique de la part des Autorités de santé durant le développement du médicament. (32) Cette désignation s'accompagne également d'une exclusivité commerciale de 5 ans.

Le Canada, et la Suisse proposent des mesures incitatives financières lors de la fixation du prix de vente. Le Canada offre également une exclusivité commerciale de 8 ans. (60) et la Suisse une évaluation accélérée.

La Chine quant à elle permet au laboratoire de conduire les essais cliniques sur des effectifs de patients réduits. (34)

Dans le cas de la Corée du Sud, l'obtention de la désignation nous exonérera d'essais cliniques locaux et nous permettra d'accéder à une exclusivité commerciale de 6 ans. (33)

3.1.3. Développement pédiatrique

Le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) est un document réglementaire requis pour l'enregistrement par plusieurs agences, comme la FDA ou l'EMA. Cette obligation vise à inciter les laboratoires à engager des développements pédiatriques pour leurs médicaments.

3.1.3.1. L'hémophilie A chez l'enfant

L'hémophilie A est une maladie hémorragique héréditaire, elle peut se manifester pour la première fois dès l'âge de 3 à 6 mois, ou plus tard, lorsque l'enfant commence à se déplacer.

La prise en charge de l'hémophilie dans la population pédiatrique est la même que celle de la population adulte il y a donc un intérêt à développer l'emicizumab dans cette population.

Tableau VIII. Répartition de l'âge des patients atteints d'hémophilie A dans le monde (8)

Agés	0-4	5-13	14-18	15-44	45+	Inconnu
Population	9%	19%	12%	37%	19%	4%

La prévalence de l'hémophilie A au sein de la population pédiatrique est importante, il est nécessaire que l'action de notre traitement soit évaluée en pédiatrie.

3.1.3.2. Règlement pédiatrique dans l'UE

Le règlement pédiatrique européen est défini par le règlement (CE) no 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. (35)

Ce texte oblige le laboratoire à soumettre dans son dossier d'AMM :

- Les résultats des études effectuées et les données collectées dans le cadre du PIP approuvé
- OU une décision de l'Agence accordant une dérogation spécifique au produit (*waiver*)
- OU une décision de l'Agence accordant une dérogation par classe conformément (*specific waiver*)
- OU une décision de l'Agence accordant un report (*deferral*)

Cette obligation de soumission de PIP permet de faciliter le développement et la disponibilité des médicaments destinés aux enfants. Cela permet également de s'assurer que ces médicaments sont de qualité et ont été développés en tenant compte des particularités pédiatriques.

❖ PIP de l'emicizumab

Avant de procéder au développement pédiatrique, nous avons sollicité le PDCO (*Paediatric Committee*) afin d'obtenir un *Paediatric scientific advice*. Les recommandations obtenues ont permis la mise en place du PIP qui suivra le plan présenté ci dessous.

- Résumé du PIP
- Partie A: Partie administratives et informations sur la spécialité
- Partie B: Développement
- Partie C: Demandes de *Waivers*
- Partie D: Proposition de PIP
 - Donnée disponible pour le PIP
 - Développement d'une forme galénique pédiatrique
 - Etudes précliniques
 - Etudes cliniques pédiatriques

- Autres études

- Partie E: Demandes de *deferrals*
- Partie F: Annexes

❖ Etudes cliniques pédiatriques

Les études présentées correspondent aux essais cliniques HAVEN, ces essais ayant inclus des populations pédiatriques ainsi qu'à des études additionnelles que nous nous engageons à mener.

Etude 1 (Etude de phase III – HAVEN 1):

Etude ouverte randomisée visant à évaluer l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de l'emicizumab chez des patients de 12 à 18 ans atteints d'hémophilie A possédant des inhibiteurs du FVIII.

Etude 2 (Etude de phase III – HAVEN 2):

Etude ouverte, un seul bras, visant à évaluer l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de l'emicizumab chez des patients de 2 à 17 ans atteints d'hémophilie A possédant des inhibiteurs du FVIII.

Etude 3 (Etude de phase II):

Etude ouverte à palier de doses croissant visant à évaluer la tolérance, la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'emicizumab chez des patients japonais atteints d'hémophilie A (12-18 ans).

Etude 4 :

Etude ouverte, extension de l'étude 3 visant à évaluer la sécurité et l'effet de l'emicizumab sur les saignements des patients dans le cadre d'un traitement de longue durée (6 mois).

❖ Procédure de dépôt

Le PIP a été soumis pour évaluation en début de phase II des essais cliniques. Suite à ce dépôt, un rapporteur et un *peer reviewer* ont évalué notre dossier sur une période de 60 jours avant de soumettre leurs questions et leurs demandes de modifications.

Les modifications apportées ont été soumises, et suite à une nouvelle période de 60 jours d'évaluation, le PDCO a publié sa décision positive suivie de la décision finale, également positive de l'EMA. Cette approbation de notre PIP dans le cadre du développement d'une spécialité orpheline nous permet d'obtenir 2 ans d'exclusivité sur le marché européen supplémentaires. (35)

3.1.3.3. Règlement pédiatrique aux Etats unis

La réglementation pédiatrique aux Etats Unis dépend de deux législations (36):

- PREA : Paediatric Research Equity Act : Permet d'obtenir l'AMM aux Etats Unis. Nous sommes exemptés de ce PREA dans notre développement car il s'agit d'un médicament ayant obtenu la désignation orpheline.
- BPCA : Best Pharmaceuticals for Children Act : Basé sur le volontariat, il permet de bénéficier de 6 mois d'exclusivité supplémentaires. Nous avons soumis le même protocole que celui utilisé pour le PIP européen à la FDA qui l'a approuvé.

3.1.4. Protections intellectuelles et commerciales

❖ **Dénomination Commune Internationale (DCI) et nom de marque**

La Dénomination Commune Internationale (DCI) pour les anticorps monoclonaux obéit à des règles précises, détaillées dans un document de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), intitulé « *General policies for monoclonal antibodies* ». (37)

Ainsi, la DCI d'un anticorps monoclonal peut se décomposer en quatre parties : un préfixe, une racine A, une racine B et un suffixe, selon le modèle ci-dessous :

Préfixe – Racine A – Racine B – Suffixe

Le suffixe est commun à tous les anticorps monoclonaux, il s'agit de « mab » (pour *monoclonal antibody* en anglais).

La racine B indique l'espèce à partir de laquelle l'anticorps est basé. Les racines B actuellement disponibles sont au nombre de neuf et sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau IX. Racines B de la DCI des anticorps monoclonaux (37)

<i>Racine B</i>	<i>Espèce</i>
a	<i>rat</i>
axo	<i>rat/mouse</i>
e	<i>hamster</i>
l	<i>primate</i>
O	<i>mouse</i>
u	<i>human</i>
Xi	<i>chimeric</i>
-xizu-	<i>chimeric/humanized</i>
zu	<i>humanized</i>

La racine A indique quant à elle la cible de l'anticorps. Les racines A actuellement disponibles sont au nombre de dix et sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau X. Racines A de la DCI des anticorps monoclonaux (37)

Racine A	Cible
-b(a)-	<i>bacterial</i>
-c(i)-	<i>cardiovascular</i>
-f(u)-	<i>funga</i>
-k(i)-	<i>interleukin</i>
-l(i)-	<i>immunomodulating</i>
-n(e)-	<i>neural</i>
-s(o)-	<i>bone</i>
-tox(a)	<i>toxin</i>
t(u)	<i>tumor</i>
-v(i)-	<i>viral</i>

Enfin, le préfixe est au choix du laboratoire. Sa seule obligation est de contribuer à rendre le nom « euphonique » et « distinctif ». (37)

Ainsi, à titre d'exemple, le emicizumab, peut se décomposer de la façon suivante :

- préfixe : « emi »,
- racine A : « ci », pour cardiovasculaire,
- racine B : « zu », pour humanisé,
- suffixe : « mab ».

Si la DCI d'un médicament est encadrée par des normes internationales harmonisées, le choix du nom de marque est beaucoup plus libre pour les laboratoires. Néanmoins, il existe tout de même quelques lignes directrices, qui encadrent ces noms de marques.

Outre des règles de bon sens, cet encadrement vise essentiellement à s'assurer que ce nom de marque ne puisse pas être confondu avec un autre nom de marque de médicament.

Aussi, pour déterminer et valider le nom de marque, le laboratoire peut s'appuyer sur les lignes directrices suivantes :

- ligne directrice de l'EMA (*European Medicines Agency*) : « *Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure* » (37),
- ligne directrice de la FDA (*Food and Drug Administration*) : « *Guidance for Industry – Best Practices in Developing Proprietary Names for Drugs* » (38).

Une fois le choix de la DCI effectué, et très tôt dans le développement de la molécule, il faut enregistrer cette DCI auprès de l'OMS. L'OMS est en effet l'organisme international en charge des DCI, à travers son *INN programme* (INN pour *International Nonproprietary Names*). (39)

Le processus de dépôt et d'enregistrement d'une nouvelle DCI comprend plusieurs étapes, comme présenté dans la figure suivante.



Figure 4. Processus simplifié de dépôt et d'enregistrement d'une nouvelle DCI (39)

❖ Le Brevet

Le brevet, selon l'Institut National de la Propriété Intellectuelle (INPI), « protège une innovation technique, c'est-à-dire un produit ou un procédé qui apporte

une nouvelle solution technique à un problème technique donné ». (40) Une fois brevetée, une invention est rendue publique (par l'intermédiaire de son brevet), mais elle est protégée, par un monopole d'exploitation de 20 ans. Pour être brevetable, une invention doit répondre à trois critères : la nouveauté, l'application industrielle et l'activité inventive. (41)

Il est possible de déposer un brevet auprès de l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) et via le *Patent Cooperation Treaty* (PCT). Le PCT permet de déposer un brevet au niveau international, le PCT comptant aujourd'hui 151 états contractants. (42)

Le brevet doit être déposé très tôt dans le développement de la molécule (43). Dans le cas du développement de l'emicizumab, il est envisageable de déposer le brevet 10 ans avant la demande d'AMM de manière à bénéficier d'une protection durant le développement tout en profitant d'une protection de près de 10 ans après la commercialisation.

❖ **Certificat Complémentaire de Protection (CCP)**

Parce que le temps de développement d'un nouveau médicament est très long, le bénéfice du monopole d'exploitation octroyé par un brevet est considérablement réduit pour les laboratoires pharmaceutiques. Aussi, pour remédier à cette période durant laquelle un brevet pharmaceutique ne peut être exploité, le CCP a été créé par la Communauté Economique Européenne. La condition à remplir est d'avoir obtenu une AMM (et de posséder un brevet pharmaceutique). (44)

Le CCP est défini au sein de l'Union Européenne par le règlement (CE) n° 469/2009. (45) Ce règlement, en vigueur depuis 1992, stipule ainsi qu'un CCP est valable pour « une durée égale à la période écoulée entre la date du dépôt de la demande du brevet de base et la date de la première autorisation de mise sur le marché dans la Communauté, réduite d'une période de cinq ans ». Ce CCP ne peut toutefois pas durer plus de cinq ans.

❖ **Exclusivité commerciale**

En obtenant des désignations orphelines, l'emicizumab peut bénéficier d'exclusivités commerciales dans plusieurs pays. La durée de ces exclusivités commerciales varie selon les pays et sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau XI. Durées des exclusivités commerciales par pays, accordées pour une désignation orpheline (26)(28)(31)

Pays	Durée de l'exclusivité commerciale
Union Européenne	10 ans
Etats-Unis	7 ans
Japon	10 ans

Par ailleurs, l'emicizumab pourra bénéficier de six mois d'exclusivité supplémentaires aux Etats-Unis, dans le cadre du *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA), et de deux ans supplémentaires dans l'Union Européenne, pour avoir soumis des PIP dans ces deux régions.

❖ **Protection des données**

Parallèlement aux protections obtenues par notre brevet et son CCP, et aux exclusivités commerciales concédées pour nos désignations orphelines, les données que nous avons soumises avec nos dossiers de demande d'AMM sont protégées administrativement. La durée de la protection de nos données varie selon les pays, comme le présente le tableau suivant.

Tableau XII. Durée de protections des données par pays

Pays	Durée de la protection de données
Union Européenne	10 ans (8 + 2)
Etats-Unis (pour un produit biologique)	12 ans
Japon (pour les médicaments orphelins)	10 ans

❖ Résumé des protections

Comme nous venons de le voir au cours de cette partie, l'emicizumab sera protégé par divers mécanismes : protection de la propriété intellectuelle par des brevets et des CCP, exclusivités commerciales liées à son statut de médicament orphelin et protections des données, comme tout nouveau médicament enregistré.

Ces différentes protections entourant notre produit sont résumées à travers la figure suivante.

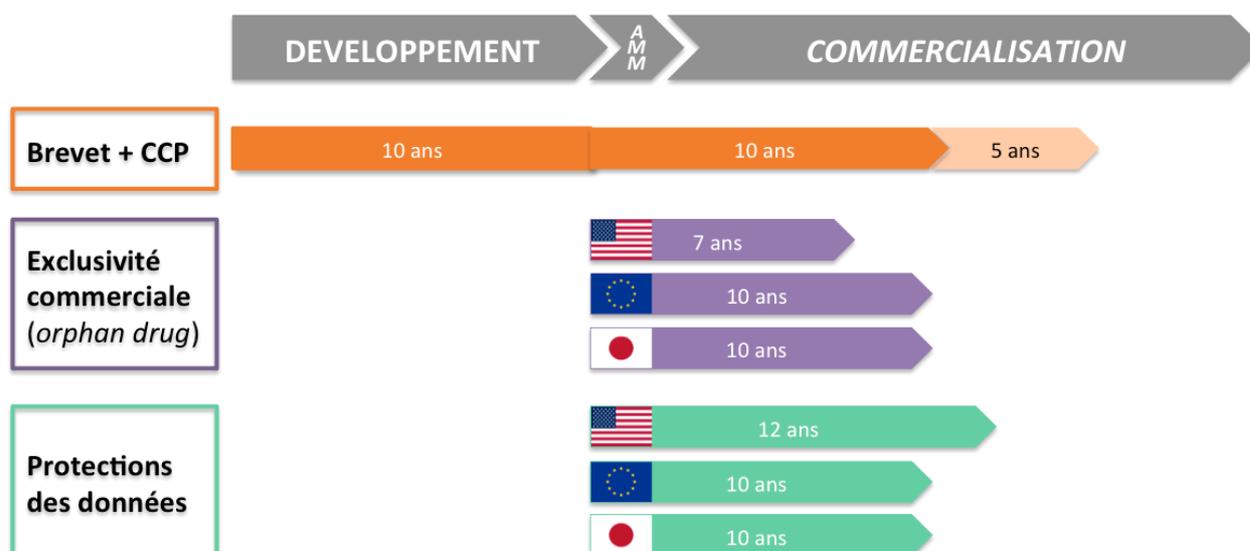


Figure 5. Résumé des protections en matière de propriété intellectuelle et d'exclusivité

3.2. Procédures d'enregistrement

Après le dépôt de notre brevet, de notre DCI, de notre PIP et après l'obtention de la désignation comme médicament orphelin pour l'emicizumab, il est temps de procéder à l'enregistrement de notre produit dans les différentes zones géographiques visées.

3.2.1. Première vague d'enregistrement

3.2.1.1. Union Européenne

❖ Contexte

Le marché européen constitue le second marché pharmaceutique mondial, derrière l'Amérique du Nord, avec près de 22,2 % des ventes en 2015, soit l'équivalent de plus de 30 milliards d'euros. (46) L'Union Européenne se présente donc comme un marché incontournable pour les industries pharmaceutiques.

Par ailleurs, concernant la pathologie que nous ciblons et comme nous l'avons vu précédemment, avec une incidence de 1 naissance sur 5 000, l'hémophilie A touche près de 33 000 personnes sur notre continent.

C'est pour ces raisons que nous avons décidé de viser l'Union Européenne lors de notre première vague d'enregistrement.

❖ Procédures d'enregistrement européennes

Il existe aujourd'hui au sein de l'Union Européenne plusieurs procédures d'enregistrement des médicaments :

- la procédure centralisée (CP, pour *Centralised Procedure*),
- la procédure décentralisée (DCP, pour *Decentralised Procedure*),
- la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP, pour *Mutual Recognition Procedure*),
- la procédure nationale (NP, pour *National Procedure*).

Toutefois, notre molécule étant un produit issu de la biotechnologie et ayant obtenu une désignation orpheline, son enregistrement se doit de suivre la procédure centralisée.

❖ Procédure Centralisée (CP)

La procédure centralisée se distingue des autres procédures européennes d'enregistrement en ne reposant que sur un dossier de demande d'AMM et une évaluation unique, aboutissant à une AMM communautaire.

L'évaluation du dossier de demande d'AMM dans le cadre d'une procédure centralisée est menée par le CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human use*), hébergé au sein de l'EMA. Le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) participe également à une partie de l'évaluation, pour ce qui concerne le Plan de Gestion des Risques (PGR) ou les études post-marketing (PAS, pour *Post-Autorisation Studies*). Par ailleurs, le CHMP peut également s'appuyer sur les différents autres comités l'entourant, comme le COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*) ou le PDCO (*Paediatrician Committee*).

❖ PRIME

PRIME (pour *Priority Medicines*) est un programme mis en place par l'EMA dans le but d'accompagner au développement des médicaments répondant à un besoin médical non satisfait. PRIME permet une mise en relation précoce du laboratoire avec l'EMA permettant une optimisation du développement et de l'enregistrement des médicaments innovants.

Afin d'être éligible à PRIME, il faut pouvoir démontrer que le médicament développé répond à un besoin médical non satisfait et ce en se basant sur les données cliniques préliminaires.

De plus, il faut soumettre sa candidature tôt dans le processus de développement au risque dans le cas contraire que l'EMA émette un refus. En effet, PRIME a été développé dans le but d'accompagner l'exploitant dans les phases précoces du développement et une demande tardive pourra être perçue comme une intention de rentrer en contact avec l'EMA dans l'unique but de favoriser l'issue de

l'évaluation du dossier d'AMM et sans intérêt réel de collaborer dans le développement du traitement. (47)

Les bénéfices de PRIME pour le laboratoire sont les suivants :

- Assignation d'un rapporteur du CHMP ou du CAT (Committee on Advanced Therapies) afin d'accompagner le développement en amont de la demande d'AMM.
- Organisation d'un *kick off meeting* avec le rapporteur et un groupe d'experts multidisciplinaire dans le but d'obtenir un accompagnement concernant le développement et la stratégie d'enregistrement.
- Possibilité d'obtenir un conseil scientifique aux étapes clé du développement pour permettre un accès rapide des patients au nouveau traitement.
- Confirmation de l'éligibilité à la procédure d'*Accelerated Assessment*.

Ces bénéfices apportés par le programme PRIME sont d'un intérêt majeur pour accélérer la mise sur le marché de notre médicament et permettre l'accès à l'emicizumab pour patients européens dans les délais les plus brefs et dans les meilleures conditions possibles. C'est pourquoi nous avons soumis notre demande auprès de l'EMA au cours de notre développement clinique en l'accompagnant des résultats des essais de phase I et II (HAVEN I et HAVEN II).

L'accès au programme PRIME est difficile, en effet seules 27 demandes sur 118 ont abouti depuis la mise en place du programme le 7 mars 2016. Nous espérons toutefois que les données cliniques probantes de l'emicizumab permettront de convaincre les experts de l'EMA. (47)

❖ ***Accelerated Assessment***

L'*Accelerated Assessment* est l'une des procédures spécifiques possibles avec la procédure centralisée et peut être cumulée avec le programme PRIME. Cette procédure spéciale est réservée aux médicaments présentant un intérêt majeur de santé publique, en matière d'innovation thérapeutique. Elle permet ainsi d'assurer à de tels médicaments une évaluation plus rapide, la durée totale d'évaluation du

dossier passant de 210 à 150 jours. En contrepartie, le laboratoire ne dispose que d'un mois pour répondre aux questions du CHMP lors du *clock stop* au 90ème jour d'évaluation (J90). (48)

Nous comptons demander notre éligibilité à cette procédure auprès du CHMP, au regard des propriétés de notre molécule. En effet, l'emicizumab fait preuve d'un mécanisme d'action totalement innovant, qui représente un véritable changement de paradigme dans l'approche thérapeutique vis-à-vis de l'hémophilie A. Mais surtout, il ambitionne d'améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients. (49)

❖ Procédure centralisée d'enregistrement de l'emicizumab

Notre demande d'enregistrement en *accelerated assessment* ayant de grandes chances d'aboutir, nous pouvons anticiper le calendrier et les étapes de cet enregistrement à venir.

○ *Avant la soumission*

Avant même la soumission de notre dossier, nous devons préparer plusieurs documents et réaliser un certain nombre d'étapes.

Tout d'abord, nous allons justifier de l'éligibilité de l'emicizumab à la procédure centralisée. Pour cela, nous allons envoyer à l'EMA le formulaire adéquat (*Pre-submission request form*), ainsi qu'une ébauche du Résumé de Caractéristiques du produit (RCP) et un justificatif d'éligibilité.

L'emicizumab est éligible à la procédure centralisée à deux titres : d'une part car issu de la biotechnologie et d'autre part car désigné comme médicament orphelin. Nous allons profiter de l'envoi de ce dossier pour solliciter également une procédure d'*Accelerated Assessment*. L'ensemble des documents sera transmis entre 18 et 7 mois avant la date prévue de soumission.

Puis, 7 mois avant la date prévue de soumission, nous allons envoyer à l'EMA une « lettre d'intention de soumettre » et allons demander la désignation de rapporteurs. Ces rapporteurs sont au nombre de quatre : deux pour le CHMP et deux pour le PRAC (à chaque fois un rapporteur et un co-rapporteur).

A l'issue de ces premières étapes préliminaires, nous serons reçus à l'EMA à l'occasion d'un *pre-submission meeting*. Cette réunion sera l'occasion d'aborder les

dernières questions en suspens afin de finaliser notre dossier de demande d'AMM. Peu de temps après, nous pourrions également solliciter des rendez-vous avec les rapporteurs et co-rapporteurs afin d'aborder les derniers points relatifs à notre soumission.

Enfin, avant de pouvoir soumettre notre dossier, nous devons faire vérifier la conformité de notre PIP lors du *PIP compliance check*.

- *Soumission*

Une fois l'ensemble des étapes de pré-soumission réalisées, nous pourrions officiellement procéder à la soumission de notre dossier de demande d'AMM. Nous allons transmettre électroniquement à l'EMA, via son portail dédié, notre dossier au format eCTD (*electronic Common Technical Document*), accompagné d'un eAF (*electronic Application Form*) et d'un ASMF (*Active Substance Master File*). Nous soumettrons également notre eCTD aux rapporteurs et co-rapporteurs.

S'en suivra une étape de validation, réglementaire et administrative, opérée par les services de l'EMA et du règlement des *fees* dues à l'EMA s'élevant au minimum à 282 100 €. (50)

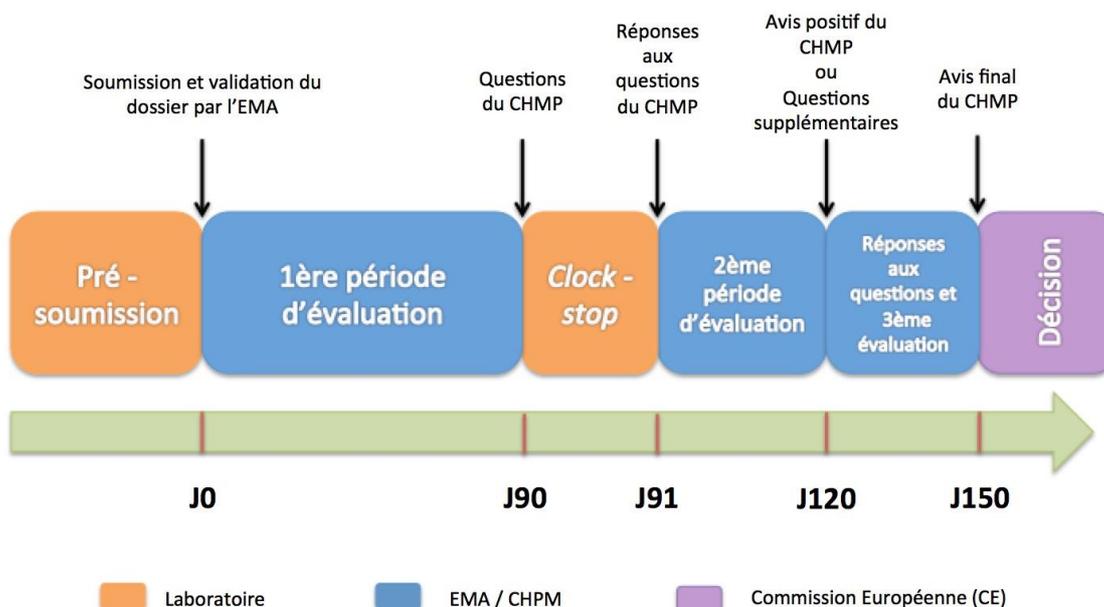


Figure 6. Procédure d'enregistrement en *Accelerated Assessment* dans l'UE

3.2.1.2. Etats Unis

❖ Contexte

Le marché américain représente le premier marché pharmaceutique mondial avec 49% des ventes de médicaments en 2015 (51). Le fort pouvoir d'achat de sa population et son accès aux soins en font un marché lucratif et incontournable pour les laboratoires pharmaceutiques.

De plus, l'hémophilie A touche aux Etats-Unis plus de 14 000 personnes, autant de patients potentiels pouvant être traités par emicizumab.

Enfin, comme vu précédemment, la FDA propose des mesures incitatives particulièrement intéressantes dans le cadre du développement d'un traitement pour une maladie orpheline. L'ensemble de ces éléments nous encourage à inclure les Etats-Unis dans notre première vague d'enregistrement.

L'enregistrement aux Etats-Unis est régi par le *Code of Federal Regulations* 21 (CFR 21). Pour notre enregistrement nous procéderons au dépôt d'une *Biologic License Application* (BLA) auprès du *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER).

❖ Procédures d'enregistrement aux Etats-Unis

Il existe aujourd'hui aux Etats-Unis plusieurs procédures d'enregistrement accéléré des médicaments permettant aux traitements innovants et présentant un intérêt majeur pour les patients d'être disponibles plus rapidement. Chaque procédure possède des avantages et correspond à des critères exigés concernant le traitement. (52)

- ***Fast track procedure*** : Conçue pour faciliter le développement et accélérer l'enregistrement de nouvelles thérapies traitant des maladies mortelles ou très invalidantes et pour lesquelles aucune autre alternative n'existe encore sur le marché.

- ***Accelerated Approval*** : Concerne les thérapies traitant des maladies mortelles ou très invalidantes et pour lesquelles aucune autre alternative n'existe encore sur le marché, elle permet l'enregistrement sur la base de données cliniques préliminaires.
- ***Breakthrough Therapy*** : Procédure réservée aux thérapies qui traitent une maladie grave ou potentiellement mortelle et dont les données préliminaires permettent de démontrer une amélioration substantielle par rapport aux thérapies existantes sur un ou plusieurs critères cliniques significatifs.
- ***Priority Review*** : Son obtention signifie que la FDA doit se prononcer sur l'enregistrement sous 6 mois au lieu de 10 pour une procédure standard. Le médicament doit pouvoir démontrer une amélioration substantielle de la prise en charge de la maladie.

La *Priority Review* peut également être obtenue en achetant un *voucher* auprès d'un laboratoire qui ne souhaite pas l'utiliser pour l'un de ces produits.

L'emicizumab répondant aux critères requis pour pouvoir réaliser l'enregistrement en *Breakthrough Therapy*, nous avons fait la demande pour cette désignation. Son obtention nous permet d'obtenir de la FDA une assistance dans le développement de notre médicament et ce à partir de la phase 1 des essais cliniques. Nous obtenons également grâce à cette procédure une évaluation de notre dossier par des managers seniors de la FDA.

Nous avons également demandé une *Priority Review* de la part de la FDA. En effet, au vu des résultats obtenus au terme de la première étude clinique de phase III, l'emicizumab semble réunir les critères nécessaires pour prétendre à cette évaluation accélérée (6 mois au lieu de 10 mois pour une procédure standard).

❖ **Pré-soumission**

Nous avons, à la fin de la phase II des essais cliniques, sollicité la FDA lors d'un *end of phase II meeting* afin d'obtenir des conseils concernant la suite du développement de l'emicizumab. Ce sont les conclusions de cette réunion qui nous ont poussées à faire la demande de *Priority Review* et de désignation en *Breakthrough Therapy*.

Nous envisageons également de demander une réunion de pré-soumission auprès de la FDA en amont de la demande d'enregistrement, 6 mois avant le dépôt du dossier. Cette réunion permet de s'assurer que le développement du médicament ainsi que le dossier qui va être soumis correspond aux attentes des évaluateurs.

❖ **Soumission du dossier**

La soumission du dossier sera faite auprès du CDER au format eCTD, accompagné du module 1 comportant les spécificités régionales adaptées au marché et à la législation américaine ainsi que les documents suivants exigés dans le cas d'une BLA (53) :

- La liste des brevets protégeant le médicament
- La liste des investigateurs ayant participé aux essais cliniques
- Le *Risk Evaluation and Mitigation Strategies* (REMS), équivalent américain du PGR
- L'évaluation du risque environnemental

La soumission s'accompagne également :

- de la désignation des évaluateurs par le CDER
- du paiement de \$2 038 100 de *fees* auprès de la FDA (54)

A partir de cette soumission, la FDA disposera de 6 mois pour évaluer le dossier dans le cadre de la *Priority Review* que nous espérons obtenir pour l'emicizumab.

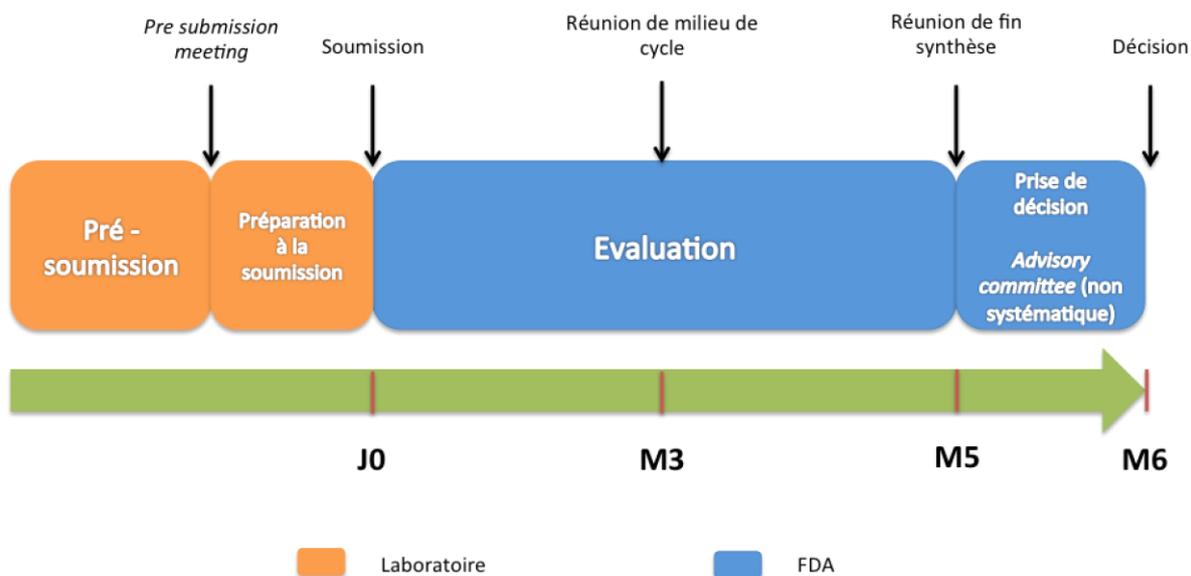


Figure 7 : Procédure d'enregistrement en *Accelerated Approval* aux Etats-Unis

3.2.1.3. Japon

❖ Contexte

Le Japon, 3^{ème} entité fondatrice de l'*International Conference on Harmonisation* (ICH), représente aujourd'hui l'un des marchés pharmaceutiques les plus intéressants, en totalisant près de 8 % du marché pharmaceutique mondial en 2015. (55) Par ailleurs, comme nous avons pu le voir précédemment, nous dénombrons près de 5 000 personnes atteintes d'hémophilie A au Japon. (8)

Le marché japonais apparaît donc comme un marché incontournable pour l'emicizumab

❖ Stratégie de développement (56)

Afin d'aborder le marché japonais, nous devons tout d'abord définir en amont notre stratégie de développement au Japon. En effet, l'Agence japonaise exige que les essais cliniques soient réalisés sur des patients japonais. Trois stratégies de développement sont possibles :

- un développement japonais local complet,

- une approche par *bridging*, (réalisation d'études cliniques hors Japon puis réalisation d'étude visant à prouver l'équivalence chez des patients japonais)
- un développement global, c'est-à-dire avec des études cliniques multicentriques internationales, incluant des patients japonais.

Dans le cas de notre molécule, nous avons opté pour cette dernière approche, un développement global. Ainsi, après avoir mené nos études de phases I et II au Japon, nos études de phases III se sont déroulées en multicentrique, à l'échelle internationale en incluant des patients japonais.

❖ Procédure d'enregistrement

Au Japon, l'évaluation du dossier de demande d'AMM est assurée par la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA), et plus précisément par le *Centre for Products Evaluation* (CPE).

Le dossier que nous soumettrons à l'Agence japonaise s'appelle un J-NDA (*Japanese New Drug Application*) et correspond à un dossier CTD. Le module 2 a la particularité d'être intitulé *gaiyo*.

L'obtention de la désignation orpheline pour l'emicizumab, la réalisation de l'étude *first in human* au Japon et notre volonté d'enregistrer notre traitement au Japon lors de notre première vague d'enregistrement nous rendent éligibles à une évaluation accélérée (*SAKIGAKE Designation Program*). Cette revue prioritaire nous permettra de réduire de moitié la durée d'évaluation de notre dossier, qui passe ainsi de 12 à 6 mois. (57)

La procédure d'enregistrement se compose de plusieurs étapes. Tout d'abord, une fois notre dossier J-NDA déposé, nous serons reçus par la PMDA au cours d'une réunion initiale (*primary meeting*). Puis, à l'issue d'une première période d'évaluation, au cours de laquelle nous répondrons à plusieurs questions, la PMDA rendra son premier rapport d'évaluation. Sur la base de ce rapport préliminaire, la PMDA pourra alors consulter des experts externes, entamant ainsi une seconde

phase d'évaluation et de questions. Au même moment, notre site de production fera l'objet d'une inspection afin d'être agréé GMP (*Good Manufacturing Practices*) par des inspecteurs de l'Agence japonaise.

Nous recevrons à la fin de cette deuxième période une liste de questions. L'Agence japonaise poursuivra ensuite ses discussions avec les experts, avant de finalement rendre son rapport d'évaluation final.

Ce rapport, ainsi que l'avis de la PMDA, sera transmis au *Ministry for Health, Labor and Welfare* (MHLW), qui, après consultation du *Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council* (PAFSC), accordera officiellement une AMM pour l'emicizumab au Japon.

L'ensemble de notre procédure d'enregistrement au Japon pour l'emicizumab peut être résumée par la figure suivante.

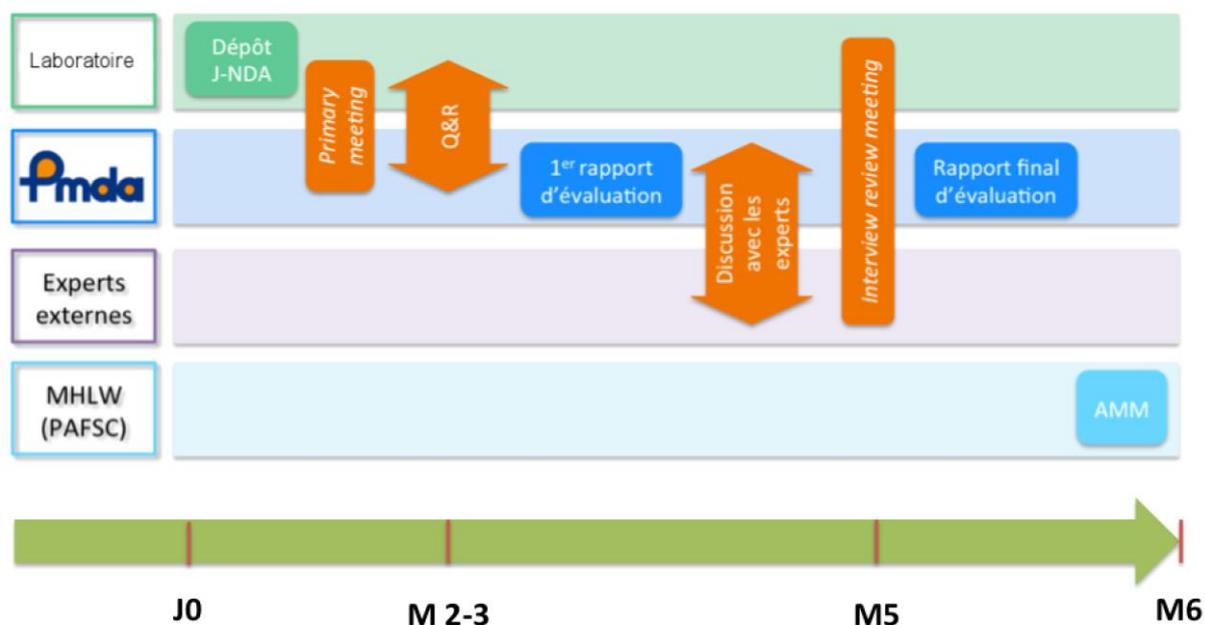


Figure 8. Procédure d'enregistrement au Japon (SAKIGAKE)

En matière de frais d'évaluation de dossier, nous devons verser 34 100 000 ¥ (environ \$303 800) à la PMDA, ainsi que 534 000 ¥ (environ \$4 800) au MHLW. (58).

3.2.1.4. Canada

❖ Contexte

Le Canada compte une population de plus de 34 millions d'habitants et une croissance économique stable de près de 2% sur les 10 dernières années. (63) L'accès au soin de sa population est l'un des meilleurs au monde grâce au système d'assurance maladie public *Canada Health Act* et aux couvertures complémentaires privées.

Le Canada est un marché porteur et viable pour l'industrie pharmaceutique. De plus la présence de plus de 3 000 patients atteints d'hémophilie A sur le sol canadien nous incite à inclure ce pays dans notre deuxième vague d'enregistrement. (8)

❖ Stratégie de développement et d'enregistrement

Avant de soumettre notre demande d'enregistrement, nous souhaitons planifier un *pre-submission meeting* avec l'Agence de santé locale (*Canada Health*). Nous souhaitons profiter de cette réunion pour demander une *priority review* applicable aux produits innovants apportant un bénéfice thérapeutique important comme c'est le cas pour l'emicizumab. L'obtention de cette *priority review* nous permettrait d'obtenir une évaluation accélérée de notre produit en 180 jours au lieu de 300. (59)

Nous souhaitons également demander la qualification de spécialité orpheline pour l'emicizumab qui y est éligible au vu de la faible prévalence de l'hémophilie A au Canada. Son obtention nous permettrait d'obtenir une exclusivité sur le marché de 8 ans après obtention de l'AMM et une possibilité de 6 mois supplémentaires dans le cadre d'études pédiatriques. (60)

❖ Procédure d'enregistrement

La première étape de l'enregistrement d'un médicament biologique comme le notre est identique à celle de l'enregistrement d'une substance chimique. Elle

consiste à déposer un dossier de *New Drug Submission* (NDS) auprès de *Canada Health*. S'en suit ensuite une étape dite de *log-in* réalisée par la *Submission Information and Policy Division* (SIPD) dans le but de s'assurer que le dossier est parvenu à l'Agence dans son intégralité.

Le contenu du dossier est ensuite examiné dans une étape de *screening* qui vise à vérifier que l'intégralité des documents nécessaires à l'évaluation ont été soumis. A l'issue de cette étape, une *screening acceptance letter* nous sera envoyée, indiquant le début de l'évaluation de notre dossier d'AMM et appelant au paiement de 75% des \$335,068 de frais d'évaluation du dossier (61).

Le dossier est ensuite évalué par la *Health Product and Food Branch* (HPFB) qui fait appel à ses propres experts ou à des comités externes indépendants.

Si l'avis est positif au terme de cette évaluation, nous obtiendrons une *Notice Of Compliance* (NOC) et un *Drug Identification Number* (DIN) nous permettant la mise sur la marché de l'emicizumab. (62) Si, comme prévu, nous obtenons notre *priority review*, notre AMM pourrait être obtenue sous 6 mois après soumission du dossier d'enregistrement.

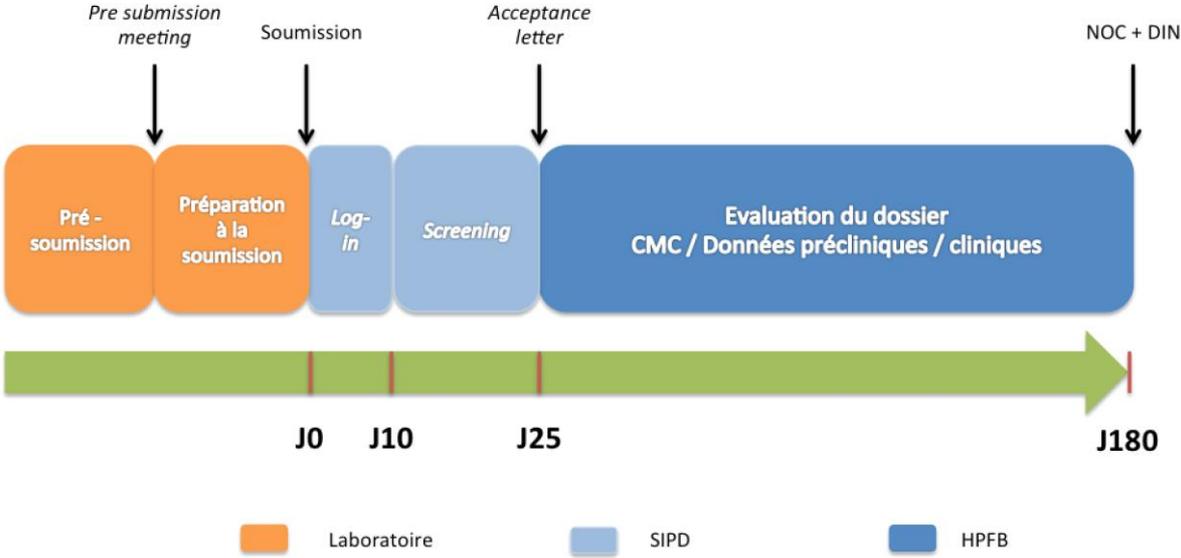


Figure 9. Schéma de la procédure d'enregistrement au Canada en *priority review*

3.2.1.5. Suisse

❖ Contexte

La Suisse compte une population de plus de 8 millions d'habitants et une croissance économique stable de près de 2% par an sur les 5 dernières années. (63) La Suisse est l'un des pays les plus riches du monde avec un PIB par habitant excédant les \$84,000 (63) et l'accès au soin de sa population est excellent. La Suisse est un marché porteur et viable pour l'industrie pharmaceutique.

De plus, la présence de près de 600 patients atteints d'hémophilie A sur le sol suisse nous incite à inclure ce pays dans notre deuxième vague d'enregistrement.

❖ Stratégie de développement et d'enregistrement

Nous souhaitons que l'emicizumab atteigne le marché suisse le plus rapidement possible, pour cela nous allons effectuer notre demande de mise sur le marché en procédure *fast track*. Cette procédure est réservée aux produits innovants visant à prendre en charge des maladies graves et très invalidantes, c'est le cas de notre produit. (64)

L'Agence suisse (*Swissmedic*) prévoit des mesures incitatives lors de l'enregistrement d'une spécialité comme la notre. Nous allons faire une demande de statut orphelin pour notre médicament ce qui nous permettra d'obtenir une réduction des frais d'évaluation de dossier lors de l'enregistrement qui s'élèveront à 105 000 CHF (\$106,000) dans le cas de notre procédure *fast track*, ainsi qu'une gratuité des frais liés aux évaluations en *life cycle*, c'est à dire durant toute la durée de vie du médicament.

❖ Procédure d'enregistrement

L'enregistrement en Suisse est soumis à la loi fédérale sur les médicaments et dispositifs médicaux (LPT_h du 15/12/00).

La procédure démarre par la soumission du dossier sur le site dédié de la *Swissmedic*, par voie électronique et sous format eCTD. Ce dossier est évalué, puis des questions sont soumises au laboratoire, qui dispose d'un délai de 200 jours

ouvrés pour y répondre. Commence ensuite une deuxième phase d'évaluation par l'Agence suisse ainsi que l'*Human Medicines Expert Committee* (HMEC) un comité d'expert qui fournira son avis consultatif. *Swissmedic* rend alors son avis final et autorise la mise sur le marché du médicament.

Dans le cas où notre demande de procédure *fast track* serait acceptée, nous pourrions obtenir l'AMM de l'Elicizumab en Suisse en moins de 290 jours ouvrés.

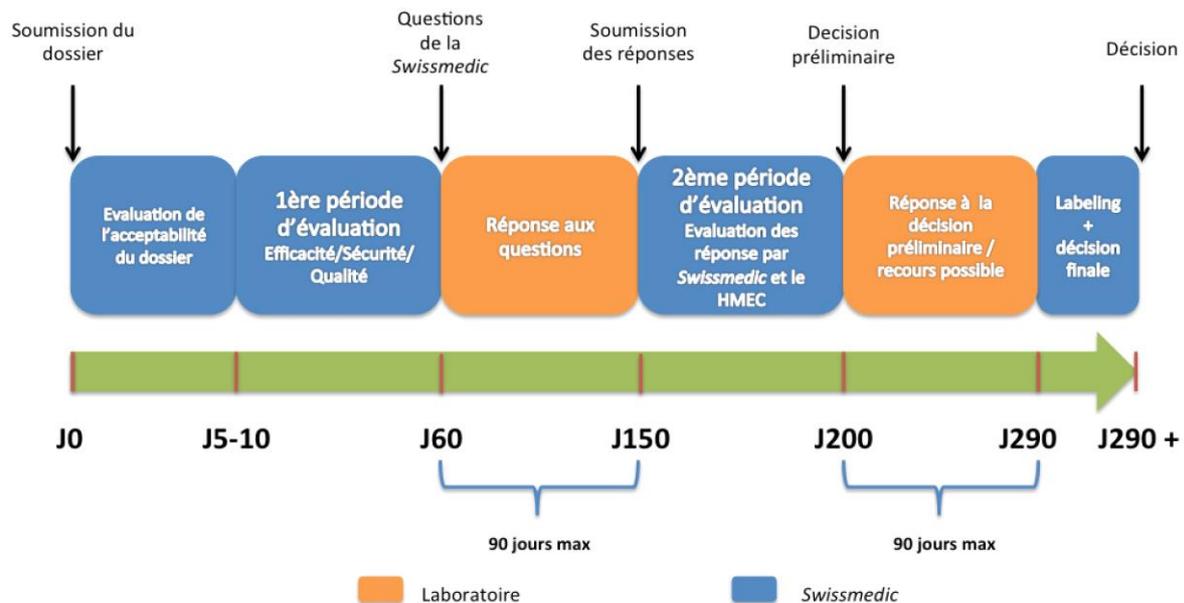


Figure 10. Déroulement de la procédure d'enregistrement en Suisse en procédure *fast track*

3.2.1.6. Australie

❖ Contexte

Malgré une population plutôt faible, 23 millions d'habitants, l'Australie demeurait en 2012 le 12^{ème} marché pharmaceutique au niveau mondial. (65) En effet, l'Australie est un pays développé, doté d'un système de santé performant (*Medicare*).

Par ailleurs, l'Australie compte un peu moins de 2 000 personnes atteintes d'hémophilie A. (8) Ainsi, pour ces deux raisons, épidémiologique et économique, nous avons décidé de lancer l'emicizumab en Australie lors de notre première vague d'enregistrement.

❖ Procédure d'enregistrement

En amont de la demande d'AMM et comme il est conseillé de le faire pour les médicaments orphelins, nous prévoyons de demander la tenue d'un *pre-submission meeting* avec l'Agence locale, la *Therapeutic Goods Administration* (TGA). Nous feront part de notre demande de *priority review* lors de cette réunion, en effet l'enregistrement d'un médicament innovant comme le notre y est éligible et permet d'accéder à une évaluation sous 150 jours ouvrés. (66)

Nous allons ensuite déposer notre dossier au format eCTD qui comprendra des documents spécifiquement requis par l'Australie, à savoir une annexe spécifique au PGR déposé dans l'Union Européenne, ainsi qu'une déclaration officielle attestant que nous n'avons pas utilisé d'embryon humain au cours de nos recherches, ni durant notre production (*human embryo declaration*).

La TGA va ensuite faire une évaluation administrative du dossier pour s'assurer que celui ci est recevable et ce sous 15 jours. A l'issue de cette évaluation nous recevrons une lettre attestant de la recevabilité de notre dossier.

Débutera ensuite l'évaluation du dossier avec une 1^{ère} période d'évaluation qui s'achève par une liste de questions destinée au laboratoire. Les réponses devront être apportées sous 60 jours maximum.

Commence ensuite une 2^{ème} période d'évaluation et un Conseil d'Experts de la part de l'*Advisory Committee on Prescription Medicines* (ACPM). A l'issue de ce Conseil sera soumise une seconde liste de questions. Nous disposerons alors de 15 jours pour répondre.

Enfin, les membres de la TGA appelés *Delegates* évalueront les réponses apportées et feront part de leur décision finale concernant l'AMM de l'emicizumab en Australie.

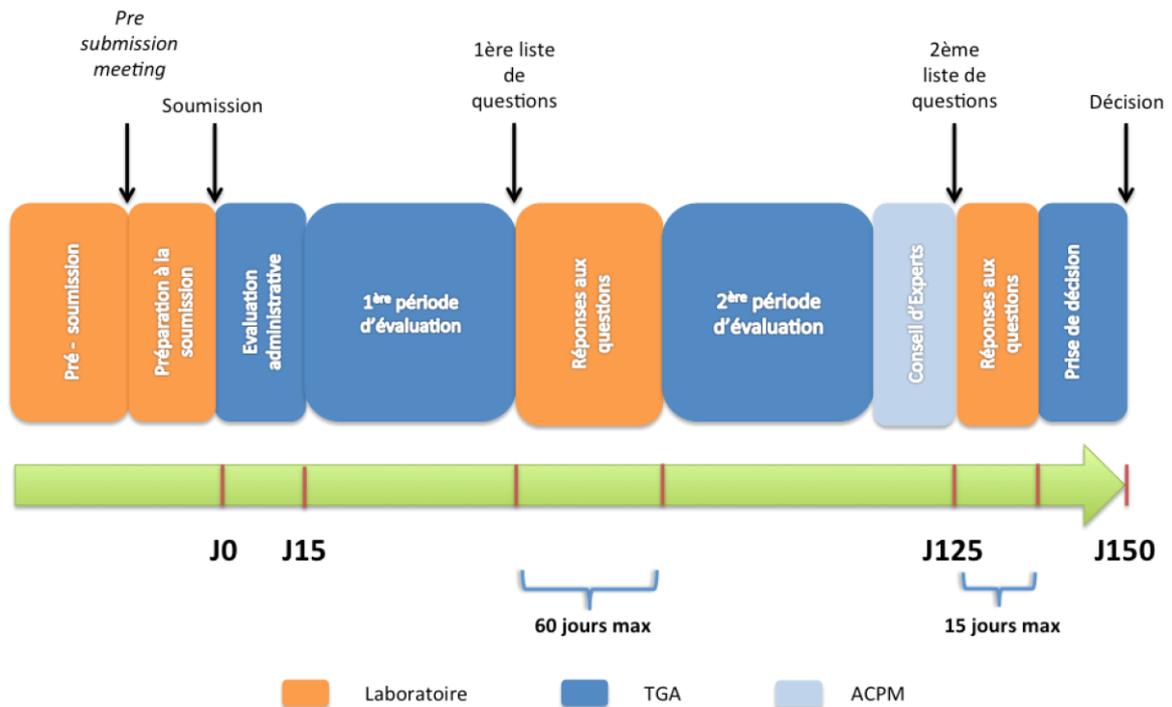


Figure 11. Procédure d'enregistrement en Australie en *priority review*

L'obtention de la désignation orpheline en Australie nous exonérera des frais d'évaluation de notre dossier ainsi que des frais annuels liés au maintien sur le marché de notre produit. (67)

3.2.2. Deuxième vague d'enregistrement

Nous débuterons notre deuxième vague d'enregistrement une fois la première achevée. L'horizon d'enregistrement dans les pays de la deuxième vague est donc plus lointain et des modifications pourront être apportées en fonction des circonstances.

3.2.2.1. Chine

❖ Contexte

Avec plus de 1,4 milliard d'habitants, la Chine est le pays le plus peuplé au monde. La Chine est également l'une des premières économies de la planète, avec une croissance importante, ce qui en rend son marché pharmaceutique attractif et en pleine expansion.

Par ailleurs, l'hémophilie A touche près de 11 800 personnes en Chine. (8) C'est pourquoi nous avons décidé d'y lancer l'emicizumab.

Il nous était difficile d'inclure la Chine dans notre première vague d'enregistrement malgré notre volonté d'atteindre le marché chinois le plus rapidement possible. En effet obtenir une autorisation de mener les essais cliniques en Chine est un processus long et l'inclusion de la Chine dans nos essais internationaux aurait considérablement impacté nos délais pour la réalisation de ces essais.

Depuis plusieurs années, la Chine prend du retard par rapport aux Etats Unis et à L'Union Européenne concernant le délai d'enregistrement des médicaments et en particulier des médicaments innovants. Ce retard peut s'expliquer par l'absence de priorisation de l'enregistrement pour ce type de médicament avant la réforme de 2016 qui vise à améliorer cette situation. (68)

Cependant, obtenir l'AMM en Chine pour un médicament importé comme le notre reste un processus long et il faudra s'armer de patience pour enregistrer l'emicizumab dans ce pays.

❖ Stratégie de développement et d'enregistrement

La Chine, exige des données cliniques locales. Aussi existe-t-il plusieurs approches afin de développer un médicament pour le marché chinois :

- l'approche dite « classique », qui correspond à la réalisation d'une étude de phase III locale (avec 100 patients / bras), d'une étude de pharmacocinétique locale et de la soumission, lors de l'enregistrement, d'un CPP (*Certificate of Pharmaceutical Product*).
- l'approche globale, qui s'appuie sur des études internationales,
- l'approche entièrement locale, où l'ensemble des études (de phases I, II et III) sont réalisées en Chine.

Nos essais cliniques ayant déjà eu lieu hors Chine, nous allons devoir mener deux études locales, une étude de phase III et une étude de pharmacocinétique, avant de procéder à l'enregistrement de l'emicizumab. Ces études devront au préalable être autorisées, après l'examen d'un dossier d'IND (*Investigational New Drug*). Cette procédure dure théoriquement un an. Ajouté à la durée de nos études (environ 1 an), et en comptant 6 mois supplémentaires pour faire face à d'éventuels retards, le développement en Chine devrait durer environ 2 ans et demi.

❖ Procédure d'enregistrement

L'évaluation des dossiers de demande d'AMM est conduite par la *Chinese Food and Drug Administration* (*Chinese FDA* ou *CFDA*).

L'emicizumab étant indiqué dans le traitement de l'hémophilie A, qui est une maladie rare, et présentant des avantages certains par rapport aux traitements actuels, nous estimons être éligibles à une procédure *fast track*. Cette procédure accélérée devrait nous permettre de réduire sensiblement la période d'évaluation de notre dossier de demande d'AMM 18 mois au lieu de 24 en moyenne. (69)

Nous déposerons un dossier de type CTD adapté, afin de répondre aux exigences spécifiques de la Chine.

Par ailleurs, l'emicizumab étant un médicament de classe 5 en Chine, c'est à dire un médicament importé, nous devons obtenir un licence d'importation (IDL, *Import Drug Licence*). Quant aux frais d'évaluation du dossier, nous devons nous acquitter d'environ 1 million de yuans, soit environ \$155 000. (70)

Nous espérons obtenir l'AMM pour l'emicizumab en Chine sous 4 ans. Il sera compliqué de réduire ce délai étant donné que la Chine ne propose pas de priorisation de l'évaluation des médicaments innovants.

3.2.2.2. Brésil

❖ Contexte

Fort d'une population de 200 millions d'habitants, d'une croissance proche de 3% par an sur les 10 dernières années (bien qu'en baisse sur 2016 et 2017) (63) et d'un accès aux soins de plus en plus important des classes moyennes, le Brésil se présente aujourd'hui comme un marché incontournable pour l'industrie pharmaceutique.

Le Brésil compte près de 10 000 patients atteints d'hémophilie A, ce qui en fait le pays avec la 4^{ème} prévalence la plus élevée au monde. (8) Ces raisons font du Brésil un marché particulièrement intéressant pour la commercialisation de l'emicizumab

❖ Stratégie de développement et d'enregistrement

Le Brésil n'exige pas d'étude clinique locale ni l'inclusion de patients brésiliens au sein d'essais internationaux. Les études de phase III réalisées à l'international dans notre développement seront donc reconnues par l'Agence brésilienne, l'*Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (ANVISA).

Le Brésil offre la possibilité d'une accélération du processus d'enregistrement dans le cas des thérapies pour maladies orphelines (Decree RDC16/2008, loi 6360 de 1976). (71) (72) Nous comptons demander cette accélération de l'évaluation afin

de réduire la durée globale de l'enregistrement à 12 mois au lieu de 15 à 24 mois en moyenne.

Une des particularités de l'enregistrement au Brésil est l'obligation de l'obtention du *GMP certificate* délivré par l'ANVISA. Cette certification est obtenue après visite sur site des inspecteurs de l'Agence et paiement de *fees* correspondant à \$110,000 par site audité. Cette certification est à renouveler tous les 2 ans.

❖ Procédure d'enregistrement

L'enregistrement de nouveaux médicaments au Brésil est régi par la Résolution Du Conseil (RDC) n°60 de 2014.

Le processus d'enregistrement de notre médicament commencera dès la soumission du dossier d'enregistrement. Le *Summary Technical Report* (STR) est envoyé par voie électronique à l'ANVISA accompagné du paiement de 72,800 reals (environ \$22,500) de frais d'évaluation. (73)

L'évaluation de notre dossier est divisée en 3 parties. Tout d'abord une analyse pharmacotechnique réalisée par la *Garenciã Geral de MEDicamentos* (GGMED), puis une évaluation de l'efficacité et de la sécurité réalisées par des experts indépendants de l'ANVISA.

En plus des données techniques, précliniques et cliniques, il faut habituellement fournir des études de stabilité en zone climatique IVb réalisées sur le sol brésilien. Cette obligation ne s'applique pas aux produits biologiques comme le notre qui bénéficient d'un *waiver*. Il faudra cependant joindre une certification de maintien de la chaîne du froid durant le transport de notre médicament.

Suite à cette évaluation, l'ANVISA pourra nous soumettre à deux reprises ses interrogations et nous aurons alors 120 jours pour y répondre.

A l'issue de ces échanges et de l'évaluation du dossier qui devrait durer 12 mois, nous devrions obtenir notre AMM au Brésil, elle sera valable pour 5 ans.

3.2.2.3. Inde

❖ Contexte

L'Inde est le deuxième pays le plus peuplé du monde avec une population de 1,26 milliard d'habitants et possède également une croissance économique moyenne proche de 8% par an sur les 10 dernières années (63). Cette puissance démographique et économique fait de ce pays un marché particulièrement attractif et porteur d'avenir pour l'industrie pharmaceutique.

L'Inde est également le pays dans lequel on recense le plus d'hémophiles A avec plus de 14 000 cas selon le rapport de 2015 de la *World Federation of Hemophilia*. (8)

Ces raisons nous poussent à nous engager dans l'enregistrement de l'emicizumab en Inde.

❖ Stratégie de développement et d'enregistrement

L'Inde exige la réalisation d'essais cliniques locaux dans le cadre de l'enregistrement d'un nouveau médicament. Comme pour la Chine précédemment nous avons opté pour la réalisation d'une étude de phase III locale (avec 100 patients / bras), d'une étude de pharmacocinétique locale et de la soumission, lors de l'enregistrement, d'un CPP (*Certificate of Pharmaceutical Product*).

Dans le cadre de l'enregistrement d'un médicament biologique, ce qui est notre cas, nous sommes dispensés des études de stabilité locales. Il faut néanmoins pouvoir garantir le maintien de la chaîne de froid lors du transport de notre produit.

Il n'existe malheureusement pas de disposition particulière pour l'enregistrement des spécialités orphelines en Inde et nous seront soumis aux mêmes délais d'évaluation que les autres spécialités.

❖ Procédure d'enregistrement

La soumission de notre dossier d'enregistrement sur le marché indien se fait par de biais d'un *form 41* sous la législation 27A du *Drugs and Cosmetics Act and*

Rules, regroupant tout les documents nécessaires à l'enregistrement de notre produit ainsi qu'un paiement de \$1000 de frais d'évaluation de dossier. (74)

Ce document est envoyé à l'intention de la section *biologics* du *Central Drugs Standard Control Organisation* (CDSCO) qui donne son approbation sous 12 à 15 mois. Il faut ensuite obtenir l'autorisation d'importation de notre produit. Il faut faire cette demande en faisant parvenir à la *National Regulatory Authority of India* (NRA) un *form 10* accompagné, encore une fois, de \$1000 de *fees*. La NRA peut alors donner son approbation dans un délai de 1 à 2 mois. (74)

Nous envisageons d'obtenir l'autorisation d'importer et de commercialiser L'emicizumab dans un délai de 13 à 17 mois à partir de la fin de notre étude clinique en Inde.

3.2.2.4. Corée du Sud

❖ Contexte

La République de Corée compte environ 50 millions d'habitants, parmi lesquels on dénombre près de 1 600 personnes atteintes d'hémophilie A. (8) Le pays présente en outre un très bon système de soins et constitue le 14^{ème} marché pharmaceutique mondial. (65) C'est pourquoi nous avons décidé d'y lancer l'emicizumab dans le cadre de notre deuxième vague d'enregistrement.

❖ Stratégie de développement et d'enregistrement

La Corée du Sud exige en règle générale des études locales ou des études de *bridging* afin d'enregistrer un médicament dans le pays. Les médicaments orphelins (moins de 20 000 cas en Corée) font exception à cette règle. L'enregistrement d'un médicament orphelin nous confèrera également 6 ans d'exclusivité commerciale sur le marché coréen. (75)

❖ Procédure d'enregistrement

En Corée du Sud, les AMM sont délivrées par le *Ministry of Food and Drug Safety* (MFDS), après avis du *National Institute of Food and Drug Evaluation*.

La procédure d'enregistrement débute par le dépôt de notre dossier auprès du MFDS, plus exactement à la *Pharmaceutical Policy Division*. Notre dossier de demande d'AMM sera au format CTD électronique sous forme d'un NeeS (*Non-eCTD electronic Submission*). Les modules 1 et 2 de notre dossier seront traduits en coréen, en revanche, les modules 3, 4 et 5 seront laissés en anglais, mais accompagnés de brefs résumés en coréen.

L'évaluation de notre dossier est ensuite réalisée par une équipe dédiée à la sécurité et à l'efficacité, ainsi que par une équipe dédiée aux méthodes de contrôle. Les résultats de ces évaluations sont ensuite transmis à la *Drug Review Management Division*. Cette dernière peut demander un avis complémentaire au *Central Pharmaceutical Affairs Council* (CPAC). A l'issue du processus, l'AMM est délivrée par le MFDS.

L'ensemble de la procédure dure normalement 12 mois. Nous devons également verser 6 177 850 wons (soit environ 5 450 \$). (76)

Nous devons enfin obtenir une licence d'importation, qui pourra être obtenue à l'aide d'un CPP (*Certificate of Pharmaceutical Product*).

Conclusion

Cette deuxième vague d'enregistrement marque la conclusion de notre processus d'enregistrement international pour l'emicizumab. Comme nous avons pu le voir, la grande diversité des réglementations et les spécificités locales rendent la mise en place d'une stratégie globale complexe mais passionnante.

Cette complexité et la susceptibilité aux aléas dans le développement et l'enregistrement d'un médicament rendent impératif la mise en place d'une réflexion comme celle ci tôt dans le développement. Cette réflexion a vocation à orienter le développement, et ce, toujours dans le but d'obtenir les autorisations de mise sur le marché dans les délais les plus brefs possibles.

La stratégie présentée s'appuie sur des facteurs multiples mais résulte également de choix qui peuvent être débattus et qui peuvent être amenés à évoluer en fonction des aléas du développement.

Pour la suite de l'enregistrement de l'emicizumab, nous pourrions imaginer un accès au marché dans d'autres pays émergents et pour lesquels l'enregistrement n'a pas été discuté. On peut ainsi penser à certains pays du Proche et Moyen Orient tels que la Turquie ou l'Iran dont la population atteinte d'hémophilie A est importante. On peut également imaginer une troisième vague d'enregistrement incluant des pays d'Amérique latine autres que le Brésil tels que le Mexique ou l'Argentine.

Les laboratoires d'envergure internationale investissent de plus en plus de moyens afin de développer des structures locales dans les pays dits émergents dans le but de collaborer avec les autorités locales et les régulateurs. Ces différents acteurs travaillent ensemble à une législation du médicament laissant la place à des procédures d'enregistrement accélérées pour les médicaments innovants et traitants des maladies rares.

Ces efforts de partenariat ainsi que la connaissance et la maîtrise des différentes réglementations locales conditionnent la mise en place d'une stratégie d'enregistrement efficace et permettent d'aboutir à la rentabilisation du développement ainsi qu'à un accès rapide au médicament pour les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schved JF. Hématologie. Faculté de Nîmes/Montpellier; 2007.
2. Marlu R. Exploration de l'hémostase. Faculté de pharmacie de Grenoble; 2012.
3. Jean H. Contribution a l'Étude des Facteurs Vasculaires et Sanguins dans l'Hémostase Spontanée. Archives Internationales de Physiologie 61. 2003;
4. St Jacques R. L'hémostase (la coagulation) [Internet] Le corps humain. Available from: http://www.corpshumain.ca/Coagulation_hemostase.php
5. Orphanet. L'hémophilie. In: Encyclopédies Orphanet Grand Public [Internet]. 2006 [cited 2016 Dec 28]. Available from: www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf
6. Carriers: Inheritance of hemophilia [EN] - World Federation of Hemophilia [Internet]. [Cited 2017 Apr 24]. Available from: <https://www.wfh.org/en/abd/carriers/carriers-inheritance-of-hemophilia-en>
7. La Société canadienne de l'hémophilie. Déficit en facteur XI (Hémophilie C) [Internet]. Available from: <http://www.hemophilia.ca/fr/troubles-de-la-coagulation/autres-deficits-en-facteur-de-coagulation/deficit-en-facteur-xi--hemophilie-c/>
8. WFH. WFH 2015 Annual Global Survey [Internet]. 2015 [cited 2017 Jan 13]. Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf>
9. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM). Dossier du CNHIM, Revue d'évaluation sur le médicament - Facteurs antihémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B [Internet]. 2003 [cited 2016 Dec 27]. Available from: Facteurs antihémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B
10. Association Française des Hémophiles (AFH). Les produits antihémophiliques en France - Etat des lieux en 2012. 2012 Oct;(199):14–8.
11. Damoctocog alfa pegol - AdisInsight [Internet]. [cited 2017 Apr 24]. Available from: <http://adisinsight.springer.com/drugs/800021112>
12. Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH). Lignes Directrices pour la prise en charge de l'hémophilie [Internet]. Blackwell Publishing; 2012 [cited 2016 Dec 27]. Available from: <http://www.wfh.org/fr/resources/wfh-treatment-guidelines-fr>
13. Özgönenel B, Rajpurkar M, Lusher JM. How do you treat bleeding disorders with desmopressin? Postgrad Med J. 2007 Mar;83(977):159–63.
14. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the Treatment of Bleeding Disorders: The First 20 Years. Blood. 1997 Oct 1;90(7):2515–21.

15. Carr ME, Tortella BJ. Emerging and future therapies for hemophilia. *J Blood Med.* 2015 Sep 3;6:245–55.
16. Morfini. and al. A New Era in the Hemophilia Treatment: Lights and Shadows! *Journal of Haematology & Transfusion*
17. Sampei Z, Igawa T, Soeda T, Okuyama-Nishida Y, Moriyama C, Wakabayashi T, et al. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PloS One.* 2013;8(2):e57479.
18. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med.* 2012 Oct;18(10):1570–
19. Roche’s emicizumab for haemophilia A meets primary endpoint in phase III study [Internet]. [cited 2017 Apr 25]. Available from: <http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2016-12-22.htm>
20. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, Fukazawa N, Kawanishi T, Kobayashi S, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood.* 2016 Mar 31;127(13):1633–41.
21. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Apr 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622321?term=haven+1&rank>
22. A Study of Once-Weekly Emicizumab in Children and Adolescents With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors (HAVEN 2) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Apr 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02795767?term=haven+2&rank=1>
23. Phase III Study Shows Roche’s Hemophilia Drug Emicizumab Prevents Bleeding in Children | GEN Genetic Engineering & Biotechnology News - Biotech from Bench to Business [Internet]. GEN. [cited 2017 Apr 25]. Available from: <http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/phase-iii-study-shows-roches-hemophilia-drug-emicizumab-prevents-bleeding-in-children/81254202>
24. A Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Apr 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02847637?term=haven+3&rank=1>
25. European Medicines Agency - Orphan designation - How to apply for orphan designation [Internet]. [cited 2017 Jan 22]. Available from:

- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000519.jsp&mid=WC0b01ac05804ece5e
26. European Medicines Agency - Orphan medicines - Marketing authorisation and market exclusivity [Internet]. [cited 2017 Jan 22]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000392.jsp&
 27. European Medicines Agency - Orphan designation - Annual report on development [Internet]. [cited 2017 Jan 22]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000343.jsp&mid=WC0b01ac058061f018
 28. CFR: Title 21: Food and Drugs [Internet]. Electronic Code of Federal Regulations. Sect. Part 316—Orphan Drugs. Available from: <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=0e737d105ef9a1632b19a1e713b93cc4&mc=true&n=pt21.5.316&r=PART&ty=HTML>
 29. Nitta A. Current Status and Challenges of Development for Orphan Drugs in Japan [Internet]. [cited 2017 Jan 23]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/english/>
 30. MHLW. Orphan Designation System in Japan [Internet]. 2014 Oct 3 [cited 2017 Jan 23]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
 31. MHLW. Brief Instructions for the Application Form of Orphan Drug Designation [Internet]. [cited 2017 Jan 23]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/>
 32. Administration AGD of HTG. Orphan drugs [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA). 2017 [cited 2017 Jul 15]. Available from: <https://www.tga.gov.au/orphan-drugs>
 33. Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Tang W. Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis Res.* 2012 Feb;1(1):3–9.
 34. 1. Gammie T, Lu CY, Babar ZU-D. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0140002.
 35. CE. RÈGLEMENT (CE) No 1901/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. [Internet]. 2006. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901>
 36. FDA. Pediatric Drug Development in the 21st Century: PREA and BPCA under FDASIA [Internet]. Available from:

- <http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/MeetingsConferencesWorkshops/UCM439629.pdf>
37. WHO (World Health Organisation). General policies for monoclonal antibodies [Internet]. 2009 [cited 2017 Jan 8]. Available from: <http://www.who.int/medicines/services/inn/publication/en/>
 38. EMA. Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure [Internet]. 2015 [cited 2017 Jan 11]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/06/WC500167844.pdf
 39. FDA. Guidance for Industry Best Practices in Developing Proprietary Names for Drugs [Internet]. 2014 [cited 2017 Jan 11]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm398997.pdf>
 40. WHO. WHO | Selection process of INNs [Internet]. WHO. [cited 2017 Jan 30]. Available from: <http://www.who.int/medicines/services/inn/selection/en/>
 41. INPI. Le brevet [Internet]. INPI.fr. [cited 2017 Jan 30]. Available from: <https://www.inpi.fr/fr/comprendre-la-propriete-intellectuelle/le-brevet>
 42. INPI. Les critères de brevetabilité [Internet]. INPI.fr. 2015 [cited 2017 Jan 30]. Available from: <https://www.inpi.fr/fr/comprendre-la-propriete-intellectuelle/le-brevet/les-criteres-de-brevetabilite>
 43. OMPI. Le PCT compte actuellement 151 États contractants [Internet]. [cited 2017 Jan 30]. Available from: [/pct/fr/pct_contracting_states.html](http://pct/fr/pct_contracting_states.html)
 44. OMPI. FAQ PCT [Internet]. [cited 2017 Jan 30]. Available from: [/pct/fr/faqs/faqs.html](http://pct/fr/faqs/faqs.html)
 45. INPI. Cas particulier : les produits pharmaceutiques [Internet]. INPI.fr. 2015 [cited 2017 Jan 30]. Available from: <https://www.inpi.fr/fr/comprendre-la-propriete-intellectuelle/le-brevet/cas-particulier-les-produits>
 46. UE. Règlement (CEE) n° 469/2009 [Internet]. 469/2009 Jun 5, 2009. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32009R0469>
 47. EFPIA. The Pharmaceutical Industry in key figures [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 29]. Available from: <http://www.efpia.eu/>
 48. European Medicines Agency - Research and development - PRIME: priority medicines [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp

49. EMA. Accelerated assessment [Internet]. [cited 2017 Jan 29]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000955.jsp&mid=WCOb01ac05809f843a
50. European Medicines Agency - Overview - Fees payable to the European Medicines Agency [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000327.jsp
51. LEEM. Marché mondial du médicament [Internet]. [cited 2017 Jan 31]. Available from: <http://www.leem.org/article/marche-mondial-1>
52. Commissioner O of the. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/ucm20041766.htm>
53. 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 [Internet]. UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1; 2010 [cited 2017 Jan 31]. Available from: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2010_RAYNEAU_AUDE.pdf
54. FDA Unveils User Fee Rates for FY 2017 | RAPS [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2016/08/01/25478/FDA-Unveils-User-Fee-Rates-for-FY-2017/>
55. EFPIA. The Pharmaceutical Industry in key figures [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 29]. Available from: <http://www.efpia.eu/>
56. Harvey R. Understanding the Japanese culture and approval process [Internet] Available from: <http://www.lexjansen.com/phuse/2005/rc/rc04.pdf>
57. Jambhekar P. Overview of orphan drug in Japan [Internet] Available from: www.raps.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=3595
58. Cortellis. Pre- and Post-Approval Fees [Internet]. Thomson Reuters; 2017 [cited 2017 Feb 6]. Available from: <https://cortellis.thomsonreuterslifesciences.com/ngg/#/report/ri/globalRegComparison/107>
59. Canada H, Canada H. Priority Review of Drug Submissions (Therapeutic Products) [Internet]. aem. 2002 [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/fact-sheets/priority-review-drug-submissions-therapeutic-products.html>
60. Government of Canada HC. Register of Innovative Drugs - Drug Products - Health Canada [Internet]. 2006 [cited 2017 Feb 6]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/regist/index-eng.php>

61. Government of Canada HC. Biologic Submission and Application Review - Funding and Fees - Drugs and Health Products - Health Canada [Internet]. 2014 [cited 2017 Feb 6]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/finance/fees-frais/biolog-eng.php>
62. Government of Canada HC. How Drugs are Reviewed in Canada [Internet]. 2001 [cited 2017 Feb 6]. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/fs-fi/reviewfs_examenfd-eng.php
63. Croissance du PIB (% annuel) | Data [Internet]. [cited 2017 Feb 4]. Available from: <http://donnees.banquemondiale.org/indicateur/NY.GDP.MKTP.KD.ZG?locations=BR>
64. Swissmedic. Explanations relating to the fast-track authorisation procedure. 2013.
65. Science. Pharmaceuticals Industry Profile [Internet]. [cited 2017 Feb 5]. Available from: <https://industry.gov.au/industry/IndustrySectors/PharmaceuticalsandHealthTechnologies/Pharmaceuticals/Pages/PharmaceuticalsIndustryProfile.aspx>
66. Administration AGD of HTG. Priority review pathway: prescription medicines [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA). 2017 [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://www.tga.gov.au/priority-review-pathway-prescription-medicines>
67. Orphan drugs in Australia [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_AUS
68. China Works to Reduce Massive Backlog of Clinical Trial and Marketing Applications | RAPS [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2017/02/15/26843/China-Works-to-Reduce-Massive-Backlog-of-Clinical-Trial-and-Marketing-Applications/>
69. The Recent Reform of China's Drug Approval Process [Internet]. ASCO Annual Meeting. 2016 [cited 2017 Jul 13]. Available from: <https://am.asco.org/recent-reform-chinas-drug-approval-process>
70. China steeply hikes registration fees for drugs, medical devices. Reuters [Internet]. 2015 May 28; Available from: <http://www.reuters.com/article/china-pharmaceuticals-idUSL3NOYJ1C020150528>
71. A practical overview of requirements for drug registration in Latin America. Regulatory Rapporteur – Vol 10, No 9, September 2013
72. L6360 [Internet]. [cited 2017 Jul 15]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6360.htm

73. ANVISA - TABELA DE DESCONTOS DA TAXA DE FISCALIZAÇÃO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA [Internet]. 2015 May 28; Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/2782895/Tabela+de+Valores+com+Desconto+-+Anexo+I+e+II+RDC+222-2006/cf478cf5-6ac3-4e83-ae3c-afac1d4cdd73>
74. Central Drugs Standard Control Organization (Import & Registration Division) Guidance Document Document No. IMP/REG/200711 [Internet]. 2015 May 28; Available from: <http://www.cdsc.nic.in/writereaddata/Guidance%20documents.pdf>
75. Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Tang W. Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis Res.* 2012 Feb;1(1):3–9.
76. MFDS - Ministry Of Food And Drug Safety - [Internet]. [cited 2017 Jul 28]. Available from: <http://www.mfds.go.kr/eng/index.do;jsessionid=sTPnnJ6r4mqaayq7DII7cHWiWj5aNsbNmM42wm25Ys5eo4s89XSEwZmKIC5RPj9L>



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

THESE SOUTENUE PAR : Romain GRAND

TITRE : MISE EN PLACE D'UNE STRATEGIE DE DEMANDE DE MISE SUR LE MARCHÉ INTERNATIONAL D'UN ANTICORPS MONOCLONAL DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HEMOPHILIE A

CONCLUSION :

Comme nous avons pu le voir, la grande diversité des réglementations et les spécificités locales rendent la mise en place d'une stratégie globale complexe mais passionnante. Cette complexité et la susceptibilité aux aléas dans le développement et l'enregistrement d'un médicament rendent impératif la mise en place d'une réflexion comme celle ci tôt dans le développement. Cette réflexion a vocation à orienter le développement, et ce, toujours dans le but d'obtenir les autorisations de mise sur le marché dans les délais les plus brefs possibles.

La stratégie présentée s'appuie sur des facteurs multiples mais résulte également de choix qui peuvent être débattus et qui peuvent être amenés à évoluer en fonction des aléas du développement. Pour la suite de l'enregistrement de l'emicizumab, nous pourrions imaginer un accès au marché dans d'autres pays émergent et pour lesquels l'enregistrement n'a pas été discuté. On peut ainsi penser à certains pays du Proche et Moyen Orient tels que la Turquie ou l'Iran dont la population atteinte d'hémophilie A est importante. On peut également imaginer une troisième vague d'enregistrement incluant des pays d'Amérique latine autres que le Brésil tels que le Mexique ou l'Argentine.

Les laboratoires d'envergure internationale investissent de plus en plus afin de développer des structures locales dans les pays dits émergents dans le but de collaborer avec les autorités locales et les régulateurs. Ces différents acteurs travaillent ensemble à une législation du médicament laissant la place à des procédures d'enregistrement accélérées pour les médicaments innovants et traitants des maladies rares. Ces efforts de partenariats ainsi que la connaissance et la maîtrise des différentes réglementations locales conditionnent la mise en place d'une stratégie d'enregistrement efficace et permettent d'aboutir à la rentabilisation du développement ainsi qu'à un accès rapide au médicament pour les patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 19/9/17

LE DOYEN


Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE PRESIDENT DE LA THESE



MISE EN PLACE D'UNE STRATEGIE DE DEMANDE DE MISE SUR LE MARCHE INTERNATIONAL D'UN ANTICORPS MONOCLONAL DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HEMOPHILIE A

RESUME :

La mise en place de la stratégie d'enregistrement est une étape cruciale du développement d'un médicament et va orienter celui-ci. La mise en place d'une telle stratégie pour un médicament biotechnologique innovant, comme l'emicizumab, dans une indication orpheline, doit être faite très en amont afin d'anticiper l'ensemble des étapes et garantir l'optimisation des délais et des avantages qu'il est possible d'obtenir. De plus, la mise en place d'une stratégie au niveau international implique une connaissance des réglementations et des Autorités de Santé locales pour permettre l'accès rapide au marché et la disponibilité du traitement pour les patients.

Ce travail propose une stratégie d'enregistrement internationale pour l'emicizumab issue d'une réflexion personnelle, prenant en compte les paramètres importants (désignation orpheline, développement pédiatrique, protection intellectuelle) et s'écartant de la stratégie potentielle du laboratoire Roche développant actuellement l'anticorps.

LES MOTS CLES : Stratégie d'enregistrement internationale/ Emicizumab / Hémophilie A

FILIERE : INDUSTRIE