



**HAL**  
open science

## Accès précoce des médicaments sur le marché européen

Manon Cappadoro

► **To cite this version:**

Manon Cappadoro. Accès précoce des médicaments sur le marché européen. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01660536

**HAL Id: dumas-01660536**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01660536>**

Submitted on 11 Dec 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.

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE VENDREDI 8 DÉCEMBRE 2017 À 19H00

PAR

Mme Manon CAPPADORO

Née le 5 Février 1991 à Nice (06)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

ACCÈS PRÉCOCE DES MÉDICAMENTS SUR LE MARCHÉ  
EUROPÉEN

**JURY :**

Président : M. Philippe PICCERELLE

Membres : Mme Véronique ANDRIEU et Mme Cécile HAUSCHKA



27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)**GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE  
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY  
Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARDCHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUESM. David BERGE-LEFRANC  
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA  
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANACHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIEM. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS  
Mme Valérie MAHIOU-LEDDET  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE  
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

**AHU**

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

**ATER**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1<sup>er</sup> décembre 2015



## Remerciements

A mon président de thèse, Monsieur Philippe Piccerelle, Professeur des Universités d'Aix-Marseille et Directeur du Département Bio-Ingénierie Pharmaceutique.

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A ma directrice de thèse, Madame Véronique Andrieu, Maître de Conférences en pharmacie galénique, pharmacotechnie industrielle, biopharmacie et cosmétologie.

Pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé, veuillez recevoir ici mes sincères remerciements.

A Cécile Hauschka, Global Program Regulatory Manager à Novartis Bâle.

Pour l'honneur que tu me fais de siéger parmi les membres du jury, pour tes nombreuses relectures, pour tes conseils et ta gentillesse, je te remercie du fond du cœur. Merci de m'avoir tant aidée et motivée dans mon travail. Un grand merci aussi pour tout ce que tu m'as apporté durant mon stage de fin d'études à Novartis.

Mes remerciements s'adressent également :

A Messieurs Franck Meyer et Mathieu Weitbruch, Global Therapeutic Area Lead et Global Program Regulatory Director au sein de Novartis à Bale.

Un grand merci pour m'avoir accompagnée efficacement durant l'avancée de mon travail.

Je dédie cette thèse :

A mes parents,

Pour votre amour, votre bienveillance, votre soutien et aussi pour avoir toujours cru en moi. C'est grâce à votre éducation et vos valeurs que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Je tiens également à remercier mes grands-parents pour leur amour et leur bienveillance.

A mon petit frère,

Merci d'avoir été mon meilleur complice pendant notre enfance, grâce à toi aussi je n'en garde que de bons souvenirs!

A mon amour, Benjamin

Merci d'être toujours là pour moi, de me soutenir dans toutes les épreuves et de me rendre heureuse.

A mes meilleures amies, Chloé et Anaïs, qui ont toujours été là pour moi et qui le seront pour toujours.

A mes amis et chers collègues de Bâle : Lucas, Caterina, Cécile, Manon, Edith...

A mes ami(e)s de la fac,

Celles rencontrées dès les premières années : Sophie, Amandine, Chloé D et Aurélie (le club des BB !)

Celles rencontrées plus tard : Mathilde, Chloé V, Giulia, Marion et Sarah

Pour ces années d'études passées à vos côtés à Marseille ou à Lille, que ce soit sur les bancs des amphis, à la BU, ou en soirées.

A Monsieur et Madame Carnot, pharmaciens de la pharmacie Carnot de Monaco,

Pour m'avoir si bien accueillie et formée dans votre officine, je vous remercie.

A Madame Isabelle Capelier qui m'a fait confiance lors de mon stage de 5eme année, merci de tout cœur pour votre accueil, votre disponibilité, votre gentillesse et tout ce que vous m'avez apporté pendant ce stage au sein des Laboratoires Europhta.

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



## Table des matières

Remerciements .....	10
Table des matières .....	14
Liste des abréviations .....	16
Liste des tableaux .....	18
Liste des figures.....	19
1 Introduction .....	20
2 Généralités et procédures européennes standards : .....	21
2.1 Généralités .....	21
2.1.1 Le parcours du médicament .....	21
2.1.2 Définition de l'AMM .....	23
2.1.3 Le dossier pharmaceutique : CTD et e-CTD.....	24
2.1.4 L'Agence européenne du médicament (EMA) .....	26
2.1.5 Procédures en Europe.....	29
2.2 La procédure centralisée .....	30
2.2.1 Fondement juridique .....	30
2.2.2 Principe .....	30
2.2.3 Champs d'application.....	31
2.2.4 Soumission du dossier.....	33
2.3 Les procédures non centralisées : MRP, DCP et nationale .....	36
2.3.1 La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) .....	36
2.3.2 La procédure décentralisée (DCP) .....	37
2.3.3 La procédure d'autorisation nationale.....	37
3 Programmes pour un accès précoce donné aux patients .....	39
3.1 Les outils réglementaires .....	40
3.1.1 L'évaluation accélérée .....	40
3.1.2 AMM conditionnelle.....	44
3.1.3 Usage compassionnel .....	50
3.2 Les programmes/dispositifs .....	56
3.2.1 PRIME.....	56
3.2.2 Adaptive Pathway .....	63
3.3 Exemples de médicaments autorisés sous les différents dispositifs et outils proposés par l'EMA pour un accès précoce .....	72
3.3.1 Les médicaments autorisés suite à une évaluation accélérée en 2016.....	72
3.3.1 Les médicaments autorisés sous AMM conditionnelle en 2016.....	74
3.3.2 Exemple de recommandations de l'EMA pour l'usage compassionnel .....	76

5.1.3	Les données cumulatives clés de l'éligibilité à PRIME des 12 premiers mois .....	77
6	Conclusion.....	79
7	Bibliographie .....	83

## Liste des abréviations

AC	Anticorps
AMM	Autorisation de Mise sur le Marche
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de sante
ATMP	Advanced therapy medicinal products
AtoQ	Answers to Questions
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAT	Committee for Advanced Therapies
CE	Commission Européenne
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMA	Conditional Marketing Authorization
CP	Procédure centralisée
CTD	Common Technical Dossier
DCI	Dénomination Commune Internationale
DCP	Procédure décentralisée
EAMS	Early Access Medicines Scheme
e-CTD	electronic Common Technical dossier
EMA	Agence Européenne du Médicament – European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food Drug Administration
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products
HTA	Health Technology Assessment
ICH	International Conference on Harmonisation
IMI	Innovative Medicines Initiative
LoQ	List of Questions
MRP	Procédure de Reconnaissance Mutuelle
PDCO	Paediatric Committee
PME	Petites et Moyennes Entreprises
PMI	Promising Innovative Medicine
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PRIME	PRIority MEdicines
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAWP	Scientific Advice Working Party
SIDA	Syndrome d'Immunodeficiency Acquis
SOC	Standard of Care
UE	Union Européenne

## Liste des tableaux

Table 3-1	Les différents outils et dispositifs réglementaires de l'EMA pour l'accès anticipé aux médicaments et leur caractéristiques ..... 40
Table 3-2	Comparaison entre AMM conditionnelle et AMM sous circonstances exceptionnelles [21]..... 47
Table 3-3	Les programmes d'Early Access (usage compassionnel) et leur réglementations nationales dans certains pays de l'UE [30]..... 53
Table 3-4	Comparaison de deux dispositifs : PRIME et Adaptive Pathway [38, 39, 40, 41, 42] ..... 69
Table 3-5	Informations sur certains médicaments autorisés suite à l'évaluation accélérée [43, 44] ..... 73
Table 3-6	Informations sur certains médicaments autorisés sous une AMM conditionnelle [43, 44] ..... 75
Table 3-7	Opinions d'usage compassionnel [45] ..... 76
Table 6-1	Outils et dispositifs réglementaires d'accès rapide aux médicaments par les trois membres de l'ICH [46]..... 79

## Liste des figures

Figure 2-1	Le parcours du médicament [4].....	23
Figure 2-2	La pyramide CTD [8].....	26
Figure 2-3	La structure de l'EMA [11].....	29
Figure 2-6	Champ d'application optionnel et génériques pour la procédure centralisée [11].....	33
Figure 2-7	Les partenaires de la procédure centralisée [11].....	35
Figure 2-8	Calendrier standard de la procédure centralisée [11].....	36
Figure 2-9	Les différentes procédures non centralisées [17].....	38
Figure 3-1	Catégories et répartition des obligations spécifiques [22].....	49
Figure 3-2	Schéma sur l'expérience décennale des autorisations conditionnelles [24].....	49
Figure 3-3	Timing typique pour l'usage compassionnel lors du cycle du médicament [29].....	52
Figure 3-4	Résultats de l'éligibilité au programme PRIME en Octobre 2017 [36].....	59
Figure 3-5	Aperçu préliminaire des recommandations sur les demandes d'éligibilité PRIME adoptée en Octobre 2017 [36].....	60
Figure 3-6	Les différents scénari pour de nouvelles indications thérapeutiques [40].....	65
Figure 3-7	Le scénario de l'extension progressive de l'indication thérapeutique [40].....	66
Figure 3-8	Médicament autorisés sous l'évaluation accélérée en 2016 par aire thérapeutique [43].....	74
Figure 3-9	Médicament sous autorisation conditionnelle en 2016 par aire thérapeutique [43].....	76
Figure 3-10	Les demandes traitées entre Avril 2016 et Avril 2017 [35].....	77
Figure 3-11	Les médicaments PRIME par aire thérapeutique [35].....	78

# 1 Introduction

En moyenne, il faut douze ans et un milliard d'euros pour développer un nouveau médicament; de la première découverte à la disponibilité pour les patients. Pour de nombreux patients dans le monde entier, gravement malades, il n'existe pas de traitement thérapeutique. Dans certains cas, l'attente pour l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament en Europe, comme dans les autres régions du monde, est simplement trop longue pour ces patients atteints de pathologies graves sans traitement existant [1].

Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, le rapport bénéfice-risque de celui-ci est évalué. Seuls les médicaments ayant une balance bénéfice/risque positive, obtiennent l'autorisation et sont disponibles pour les patients dans la ou les indications approuvée(s). En Europe, une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, des critères spécifiques aux pays sont appliqués pour décider si les médicaments seront remboursés dans les systèmes nationaux de soins de santé et pour fixer leurs prix. Ces critères varient significativement entre l'analyse de l'efficacité relative (par exemple, la France, l'Allemagne), l'analyse coût-efficacité (par exemple, l'Angleterre) et d'autres méthodes.

Les disparités des exigences, des réglementations et des délais mis en place dans les états membres de l'Union Européenne au plan national peuvent constituer un véritable frein à l'accès des médicaments sur le marché [2].

Aujourd'hui l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique européenne et des pratiques administratives, notamment avec la création de la procédure centralisée en 1995 par l'Agence européenne du médicament (EMA), a nettement amélioré et optimisé la mise sur le marché des médicaments [2].

De plus, et afin de rendre certains médicaments disponibles à un stade précoce et d'optimiser leur développement en Europe, de nouveaux outils et programmes réglementaires sont mis en place par l'EMA. Ces dispositifs réglementaires interviennent à différents stades du développement du médicament et reposent notamment sur le soutien précoce et continu de l'EMA et autres instances d'évaluation et sur des voies particulières d'autorisation de mise sur le marché fondées sur l'évaluation du risque.

Ces dispositifs sont essentiellement réservés aux médicaments innovants visant à traiter les patients atteints de pathologies très graves pour lesquelles aucun traitement n'est disponible.

## **2 Généralités et procédures européennes standards :**

### **2.1 Généralités**

#### **2.1.1 Le parcours du médicament**

Plus d'une décennie s'écoule entre la découverte par un chercheur d'une « cible thérapeutique » (une protéine, un gène, etc. lié à une maladie) et la commercialisation d'un médicament. Un parcours long et très réglementé qui aura raison de nombreuses molécules candidates se révélant finalement mal tolérées ou insuffisamment efficaces [3].

Le développement du médicament dure environ une dizaine d'années. Il comprend la recherche et le développement de la molécule :

La recherche est axée sur la découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique et repose sur les avancées de la recherche fondamentale. Les axes de recherches des laboratoires pharmaceutiques sont généralement décidés en fonction des besoins médicaux exprimés et des stratégies d'entreprise.

Lors de cette étape, des centaines de milliers de molécules sont criblées et seulement une centaine d'entre elles seront admises et testées par la suite dans le cadre du développement [3].

Les molécules sont donc ensuite testées durant le développement qui comprend les essais non cliniques et les essais cliniques :

Les essais non cliniques permettent d'évaluer une molécule sur des cellules en culture (*in vitro*), sur des modèles informatiques (*in silico*) et chez l'animal (*in vivo*). Les données étudiées sont d'ordre pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique. De plus, cette étape permet d'estimer la dose à administrer chez l'homme, notamment à partir de la dose sans effet toxique chez l'animal convertie en équivalent-homme.

Les essais cliniques constituent les tests chez l'homme et permettent de tester la molécule chez des personnes saines puis évaluer sa sécurité et son intérêt chez des malades. Ces essais sont strictement encadrés par la loi et se composent de trois phases :

La phase I est menée sur une vingtaine de volontaires, sains ou malades en fonction de la molécule évaluée. Il s'agit de la tester pour la première fois chez l'homme afin d'observer son évolution dans l'organisme en fonction du temps (cinétique) et d'évaluer sa toxicité. Pour cela

les volontaires (plusieurs dizaines) sont en général encadrés pendant quelques jours dans un centre spécialisé afin de subir une batterie d'examens permettant de vérifier de très nombreux paramètres cardiaques, respiratoires, sanguins avant et après administration de la molécule active [3]...

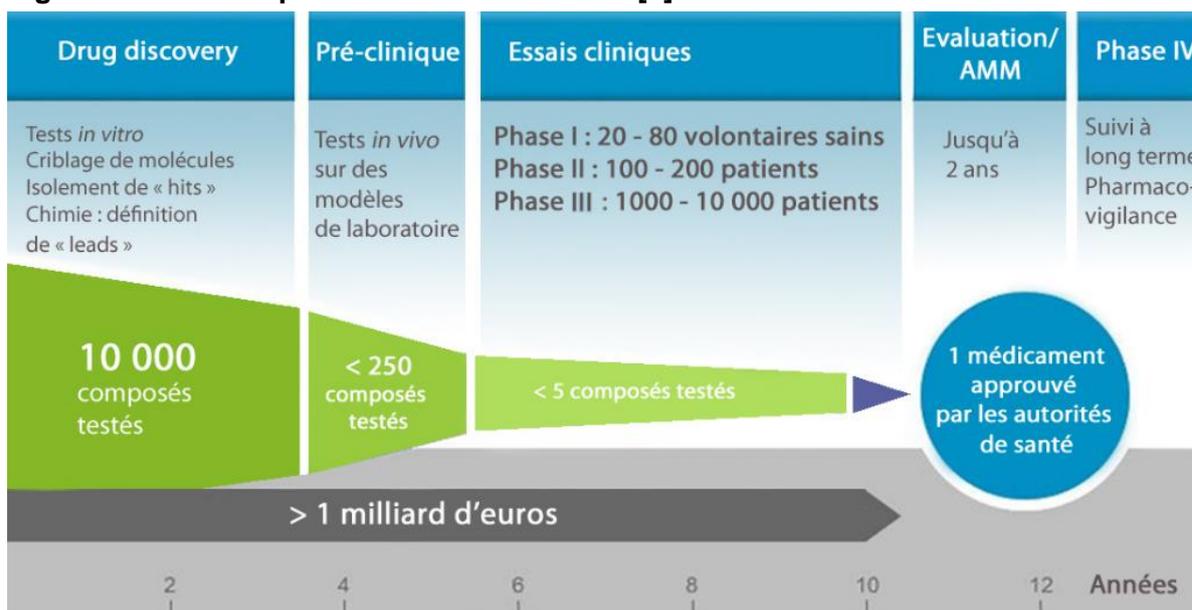
La phase II dite « étude pilote » se déroule chez des volontaires malades. L'objectif est de déterminer la dose minimale efficace du médicament et ses éventuels effets indésirables. Une première étape – IIa - permet de déterminer la dose minimale efficace pour laquelle les effets indésirables sont inobservables ou minimales. Une seconde phase – IIb- consiste à administrer cette dose à des malades (plusieurs centaines), si possible, pour rechercher un bénéfice thérapeutique [3].

La phase III dite « étude pivot » est la phase finale avant la mise sur le marché. Elle permet d'évaluer l'efficacité du médicament sur une cohorte de patients beaucoup plus importante : de quelques centaines en cas de cancer, à des milliers pour des maladies très fréquentes comme l'hypertension. Les volontaires sont le plus souvent répartis en deux groupes afin de comparer l'efficacité du candidat médicament à un traitement de référence (s'il en existe un) ou à un placebo. Cette phase dure souvent plusieurs années, le temps de recruter les patients et de suivre l'évolution de leur état de santé [3].

Si le médicament s'avère sûr et efficace, l'industrie pharmaceutique qui souhaite le commercialiser doit encore patienter un à trois ans pour obtenir une autorisation de mise sur le marché par les autorités sanitaires ainsi qu'un prix et un taux de remboursement si le médicament y est éligible [3].

La figure 2-1 ci-dessous représente le parcours du médicament au cours des différentes phases de son développement.

**Figure 2-1 Le parcours du médicament [4]**



### 2.1.2 Définition de l'AMM

L'AMM ou Autorisation de Mise sur le Marché est l'autorisation nationale ou communautaire par laquelle l'autorité compétente donne son aval pour l'exploitation d'une spécialité pharmaceutique après évaluation de son efficacité thérapeutique, de sa qualité pharmaceutique, de sa sécurité et de son rapport bénéfice/risque.

En France, l'autorité compétente en charge de la délivrance de ces AMM est l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Au niveau Communautaire, c'est la Commission européenne qui est l'autorité compétente pour la délivrance des AMM après avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Le caractère obligatoire de l'AMM en Europe est prévu par la directive 2001/83/EC [5] :

*« Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément aux dispositions du règlement (CE) n° 726/2004, lues en combinaison avec le règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique ( 2 ) et le règlement (CE) n° 1394/2007. »*

D'après l'article 26 de la directive 2001/83 / CE, l'autorisation de mise sur le marché est refusée si le rapport bénéfice risque du médicament est considéré comme défavorable; ou son efficacité thérapeutique n'est pas suffisamment étayée par le demandeur; ou sa composition qualitative et quantitative n'est pas telle qu'elle a été déclarée. [5]

Le caractère obligatoire de l'AMM en France est prévu à l'article L.5121-8 du Code de la Santé Publique [6] :

*«Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Union européenne en application du règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.»*

L'autorisation peut être assortie de conditions appropriées, notamment l'obligation de réaliser des études de sécurité ou d'efficacité post-AMM.

### **2.1.3 Le dossier pharmaceutique : CTD et e-CTD**

Le dossier d'AMM comporte plusieurs parties dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation par les autorités [7] :

- La partie Qualité renseigne tous les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament : principalement la production des matières premières, du produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.
- La partie Sécurité compile les études conduites lors du développement préclinique, c'est à dire les données de comportement *in vivo* dans l'organisme non humain du médicament : pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique principalement.

- La partie Efficacité correspond à l'ensemble des résultats des études cliniques, menées sur l'Homme sain et/ou malade. Ces résultats permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le rapport bénéfice / risque qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale.

Ces trois parties techniques sont accompagnées d'informations concernant l'utilisation du médicament pour les médecins et les patients qui sont le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice patient et les informations d'étiquetage [7].

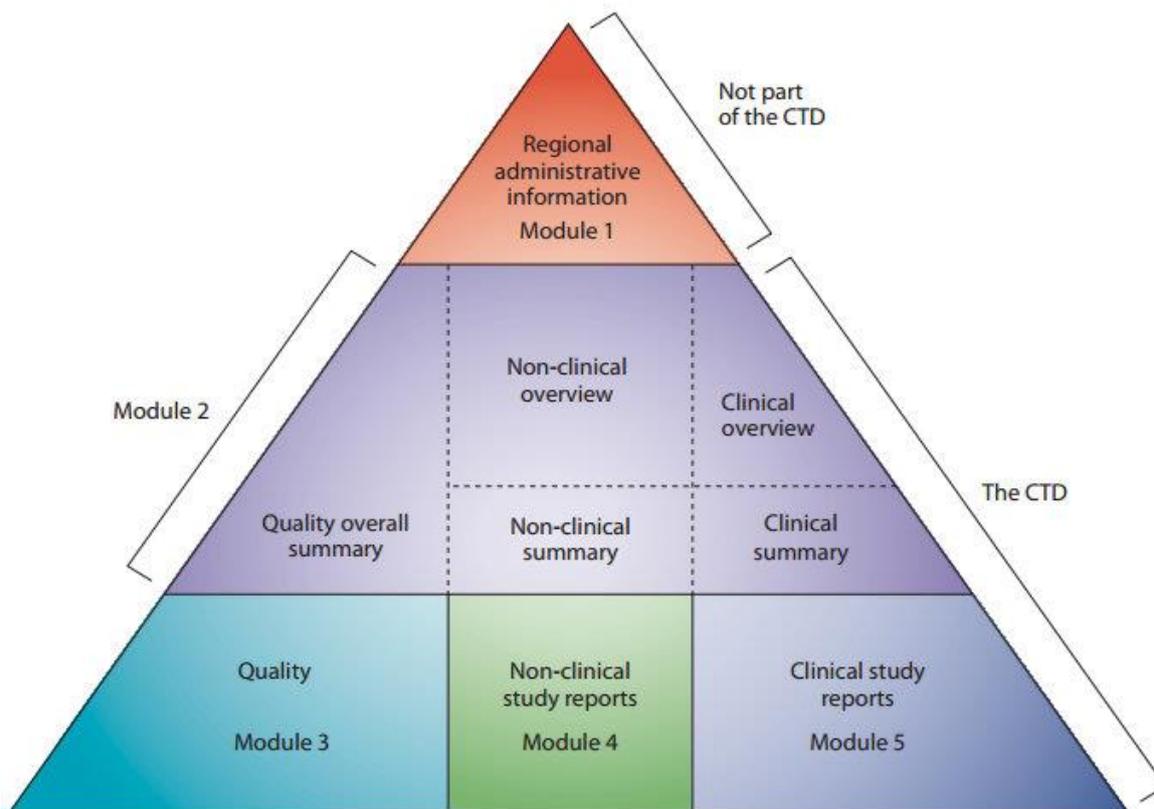
Le CTD (Common Technical Document) constitue l'harmonisation de la présentation et du format du dossier de demande d'AMM pour l'Europe, Les Etats-Unis et le Japon. Il s'agit donc d'un format internationalement accepté pour la préparation des demandes concernant les nouveaux médicaments destinés à être soumis aux autorités locales dans les pays participants. Il a été développé par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) et le Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être Social (Japon). Le CTD est maintenu par l'ICH ou la Conférence internationale sur l'harmonisation des prescriptions techniques pour l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain.

Le CTD est obligatoire en Europe depuis le 1er novembre 2003 pour toutes les procédures : centralisée, reconnaissance mutuelle, décentralisée et nationale ainsi que pour tous les types de médicaments.

Le CTD est organisé en cinq Modules [8] :

- Module 1 = Administ. Information / Product Labelling = Informations administratives et de prescription pour EU
- Module 2 = Summaries, Overviews = Résumés
- Module 3 = Quality Data = Qualité
- Module 4 = Non Clinical Data = études non cliniques
- Module 5 = Clinical Data = études cliniques

Figure 2-2 La pyramide CTD [8]



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

#### 2.1.4 L'Agence européenne du médicament (EMA)

Créée en 1995, L'EMA (European Medicines Agency) est une agence communautaire dont le siège social se trouve à Londres. L'EMA évalue, coordonne et supervise le développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire en vue de leur utilisation dans l'Union Européenne [9].

Ses principales missions sont :

##### L'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché

Les comités scientifiques de l'EMA fournissent des recommandations indépendantes sur les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, fondées sur une évaluation scientifique des données approfondie.

L'EMA comprend sept comités scientifiques chargés de l'évaluation scientifique :

- Comité des médicaments à usage humain (CHMP)
- Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC)
- Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP)
- Comité pour les médicaments orphelins (COMP)
- Comité pour les médicaments à base de plantes (HMPC)
- Comité pédiatrique (PDCO)
- Comité pour les thérapies avancées (CAT)

Les évaluations par l'Agence des demandes d'autorisation de mise sur le marché soumises selon la procédure centralisée constituent la base de l'autorisation des médicaments en Europe.

Elles sont le support des décisions importantes relatives aux médicaments commercialisés en Europe, signalés à l'EMA dans le cadre des procédures d'arbitrage. L'EMA coordonne les inspections concernant l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché ou les questions soumises à ses comités.

### **La surveillance de la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie**

L'EMA a pour rôle de surveiller et superviser constamment la sécurité des médicaments qui ont été autorisés dans l'UE, afin de veiller à ce que leurs bénéfices soient supérieurs à leurs risques.

L'Agence s'acquitte des tâches suivantes:

- elle élabore des lignes directrices et définit des normes;
- elle coordonne le contrôle du respect, par les entreprises pharmaceutiques, de leurs obligations en matière de pharmacovigilance;
- elle contribue aux activités internationales de pharmacovigilance menées avec des autorités extérieures à l'UE;
- elle informe le public sur les questions de sécurité des médicaments et coopère avec les parties extérieures, en particulier les représentants des patients et des professionnels de la santé.

## **L'information aux professionnels de la santé et aux patients**

L'Agence a pour mission de publier des informations claires et impartiales sur les médicaments et leurs utilisations approuvées. Il s'agit en particulier des versions publiques des rapports d'évaluation scientifique ainsi que de résumés rédigés dans un langage accessible à tous.

Pour faciliter le développement des médicaments et l'accès à ces derniers, l'EMA s'engage à permettre l'accès des patients en temps opportun aux nouveaux médicaments, et souhaite jouer un rôle crucial de soutien au développement des médicaments dans l'intérêt des patients.

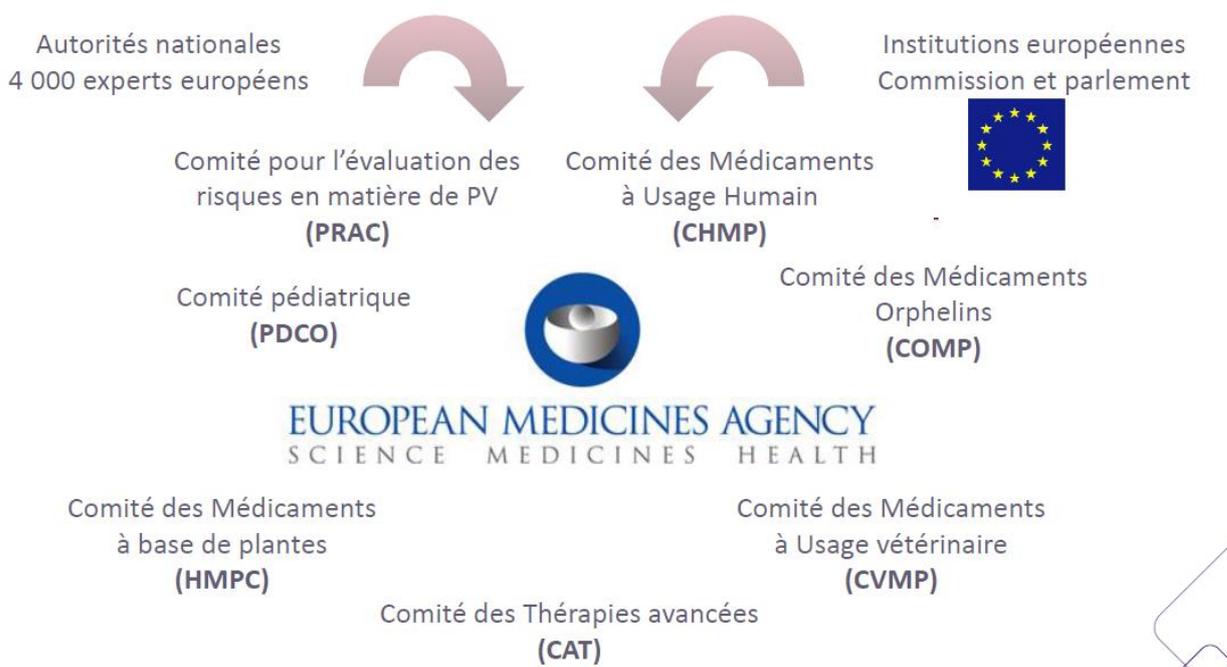
Elle met en œuvre un vaste éventail de mécanismes de réglementation pour atteindre ces objectifs, notamment :

- le soutien à un accès précoce, des patients aux médicaments
- les avis scientifiques et assistance à l'élaboration de protocoles,
- les procédures pédiatriques,
- le soutien scientifique aux médicaments de thérapie innovante,
- la désignation orpheline des médicaments pour les maladies rares,
- les lignes directrices scientifiques sur les exigences relatives à l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments,
- le groupe de travail sur l'innovation (forum favorisant un dialogue précoce avec les demandeurs).

L'EMA participe également au soutien à la recherche et à l'innovation dans le secteur pharmaceutique, et encourage l'innovation et le développement de nouveaux médicaments par les micro, petites et moyennes entreprises. [9]

La structure de l'EMA est présentée sur la figure 2-3.

**Figure 2-3 La structure de l'EMA [11]**



### 2.1.5 Procédures en Europe

En France et en Europe, l'évaluation de données du dossier d'AMM est effectuée par les autorités compétentes selon des procédures d'accès au marché définies très précisément dans la réglementation européenne du médicament mise initialement en place en 1965.

Pour les nouveaux médicaments destinés à être commercialisés dans plusieurs pays, l'accès au marché est communautaire dans l'Union européenne, depuis le 1er janvier 1998, soit par la voie de la procédure centralisée (définie dans le Règlement n°2309/93/CEE modifiée par le Règlement n°726/2004/CEE), soit par la voie de la procédure de reconnaissance mutuelle (prévue dans la Directive 2001/83/CE modifiée par la Directive 2004/27/CE) et depuis octobre 2005 par la voie de la procédure décentralisée (prévue dans la Directive 2004/27/CE). [11, 12]

- La procédure centralisée (ou CP pour Centralized Procedure), qui est obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies, et optionnelle pour les nouvelles substances actives, porte sur une autorisation valable d'emblée pour tous les pays membres de l'Union Européenne. Le laboratoire dépose son dossier auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)

- Lors de la procédure de reconnaissance mutuelle (ou MRP pour Mutuelle Recognition Procedure), le laboratoire dépose son dossier auprès de l'autorité nationale compétente de l'un des Etats membres. Une fois l'autorisation initiale accordée dans cet Etat membre, elle peut être étendue aux autres Etats membres.
- Lors de la procédure décentralisée (ou DCP pour DeCentralized Procedure), le laboratoire dépose son dossier simultanément auprès des autorités de tous les Etats membres. L'évaluation est menée par un état choisi comme Etat membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres Etats membres en même temps.
- La procédure nationale est de moins en moins utilisée : elle ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicament limitées au territoire national, ce qui représente un nombre limité de médicaments. Elle continue par ailleurs à s'appliquer pour la maintenance des AMM historiquement délivrées au niveau national.

## **2.2 La procédure centralisée**

### **2.2.1 Fondement juridique**

La procédure centralisée est prévue par le Règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments.

Ce fondement juridique est complété par l'avis aux demandeurs européen «Notice to Applicants» volume 2A «Procédures for marketing autorisation et volume 2C «Regulatory guidelines». [13, 14]

### **2.2.2 Principe**

Le système d'évaluation centralisé vise à coordonner, par l'EMA, les ressources scientifiques existantes des États membres.

Une seule et unique demande d'AMM est déposée à l'EMA.

Après une évaluation effectuée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA, le demandeur se voit octroyer, par la Commission européenne, une AMM valable dans tous les états membres. Cette procédure s'applique donc aux 28 états membres de l'UE ainsi qu'à la Norvège et l'Islande, comme présenté dans la figure 2-4 ci-dessous.

Elle permet un accès direct de ces médicaments à l'ensemble du marché intérieur de l'Union européenne, sous un nom de marque, un résumé des caractéristiques du produit (RCP), une notice et un étiquetage uniques.

Les mêmes droits et obligations que les AMM délivrées par les autorités nationales compétentes s'appliquent [13].

**Figure 2-4 L'Europe du médicament avec les 28 états membres de l'Union Européenne, ainsi que la Norvège et l'Islande [11]**



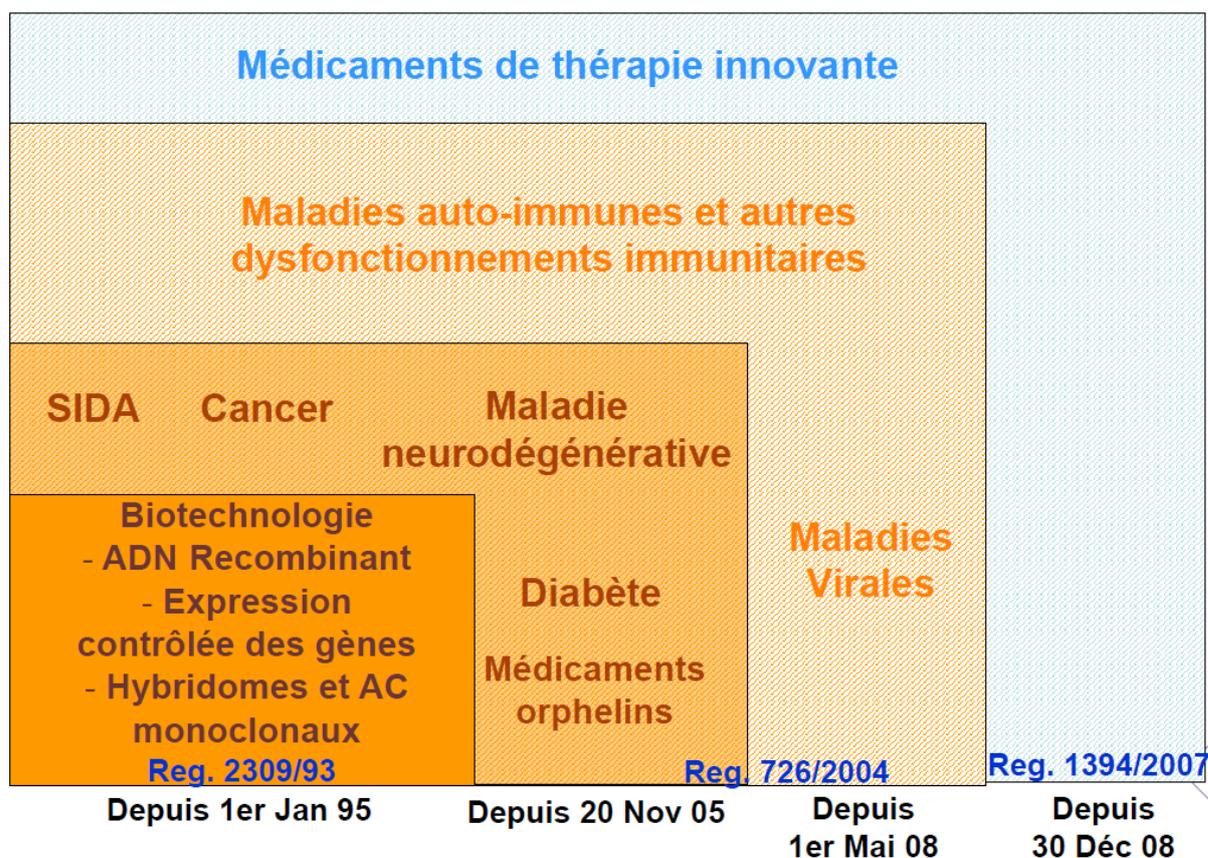
### **2.2.3 Champs d'application**

La procédure centralisée est obligatoire dans les cas suivants :

- Les médicaments de thérapie innovante (aussi appelés advanced therapies par l'EMA)
- Les médicaments issus des biotechnologies

- Les médicaments contenant une nouvelle substance active non autorisée utilisés dans le traitement du SIDA, du cancer, des maladies neurodégénératives ou du diabète
- Les médicaments orphelins (destinés au traitement des maladies rares qui affectent moins d'une personne sur 2 000)
- Les maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires
- Les maladies virales

**Figure 2-5 Champ d'application obligatoire pour la procédure centralisée [11]**

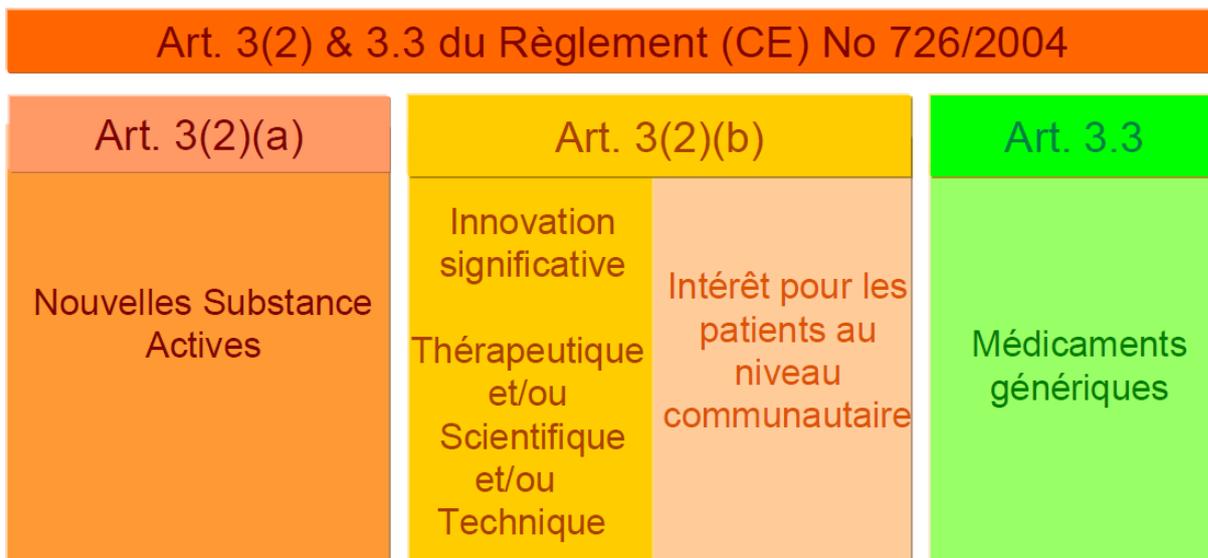


Cette procédure est en revanche optionnelle pour les médicaments suivants:

- Les médicaments contenant une nouvelle substance active non autorisée dans la communauté
- Les médicaments constituant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique
- Les médicaments présentant un intérêt au niveau communautaire pour les patients

Les médicaments génériques peuvent être également autorisés par la procédure centralisée après demande d'éligibilité à envoyer à l'EMA.

**Figure 2-6 Champ d'application optionnel et génériques pour la procédure centralisée [11]**



#### 2.2.4 Soumission du dossier

La soumission du dossier pharmaceutique est électronique, au format eCTD (electronic Common Technical Dossier), devenu obligatoire depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2010. Elle est effectuée via la plateforme EMA eSubmission Gateway obligatoire depuis le 1<sup>er</sup> mars 2014.

Le Common Repository est un portail créé par l'EMA qui concerne toutes les soumissions électroniques des dossiers d'AMM déposés à l'EMA dans le cadre de la procédure centralisée. Toutes les soumissions eCTD doivent être envoyées par les entreprises en utilisant le portail de l'EMA. Une fois validée, la soumission est intégrée dans le Common Repository et mis à disposition des Agences nationales des Etats Membres.

Il contient donc toutes les soumissions eCTD concernant les procédures centralisées validées. Il fournit une alternative au processus existant qui exige que des copies multiples d'un simple dossier soient soumises à toutes les autorités de chaque état membre [11].

Les dossiers sont directement consultables via le portail Common Repository (délai de mise à disposition des soumissions raccourci) et ce de manière pérenne.

L'objectif est :

- de mettre à disposition des agences nationales les soumissions des dossiers d'AMM pour les médicaments autorisés par la procédure centralisée, ce qui réduit les envois en parallèle des industriels aux Etats membres,
- d'assurer une source centrale d'informations à jour
- de réduire le besoin de stockage de ces soumissions au niveau national.

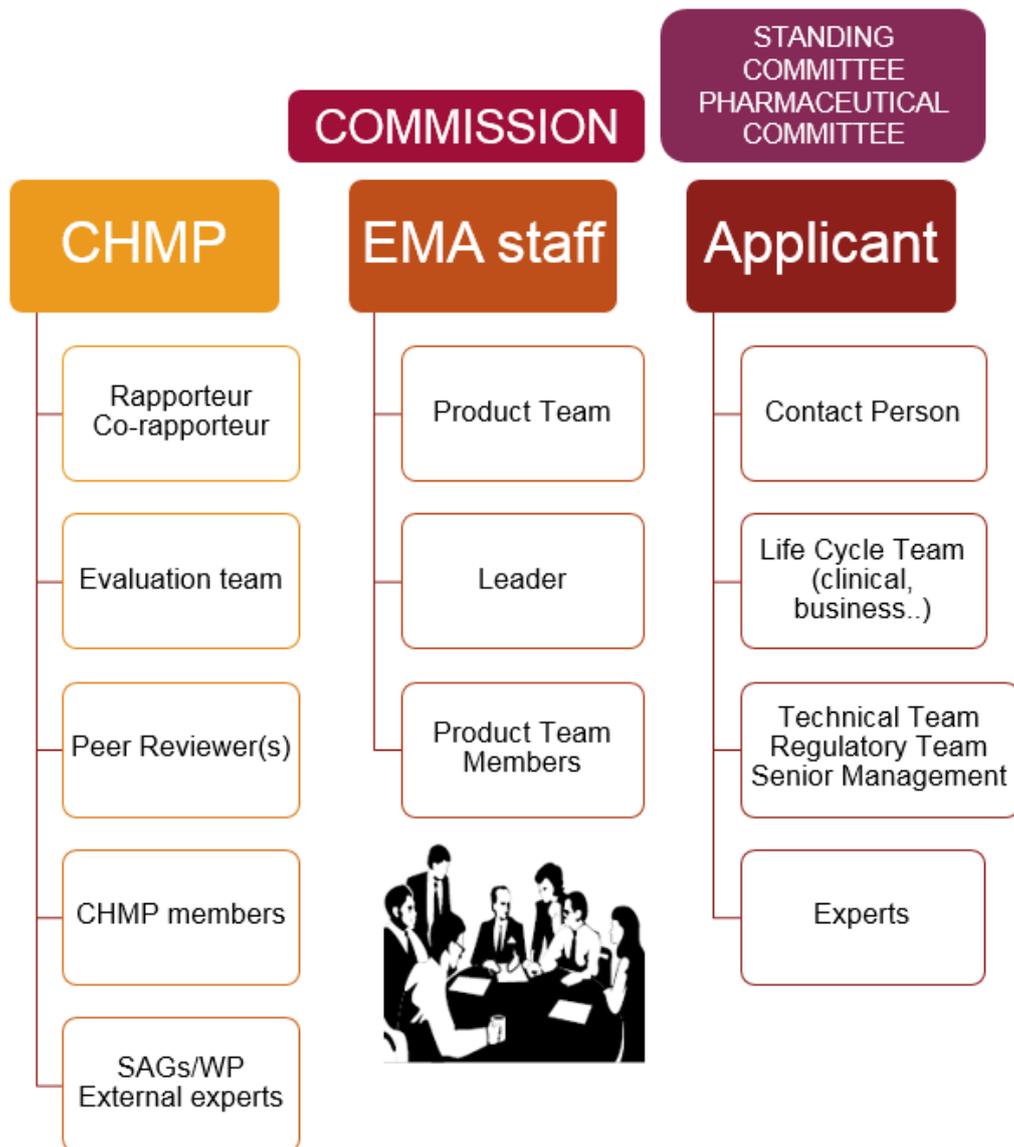
Des copies complètes du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché sont adressées à un rapporteur et à un co-rapporteur désigné par le comité scientifique compétent de l'EMA. Ils coordonnent l'évaluation du médicament par l'EMA et préparent leurs rapports d'évaluation.

Une fois les rapports rédigés (d'autres experts pourraient être appelés à cet effet), ils sont envoyés au CHMP ou au CVMP, dont les commentaires ou les objections sont communiqués au demandeur. Le rapporteur est donc l'interlocuteur privilégié de la requérante et continue de jouer ce rôle, même après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché [11].

Le rapporteur et le co-rapporteur évaluent ensuite les réponses de la requérante, les soumettent à la discussion au CHMP ou au CVMP et, en tenant compte des conclusions de ce débat, préparent un rapport d'évaluation final. Une fois l'évaluation terminée, le CHMP émet un avis favorable ou défavorable quant à la délivrance de l'autorisation. Lorsque l'avis est favorable, il comprend le projet de résumé des caractéristiques du produit, la notice et les textes proposés pour les différents matériaux d'emballage.

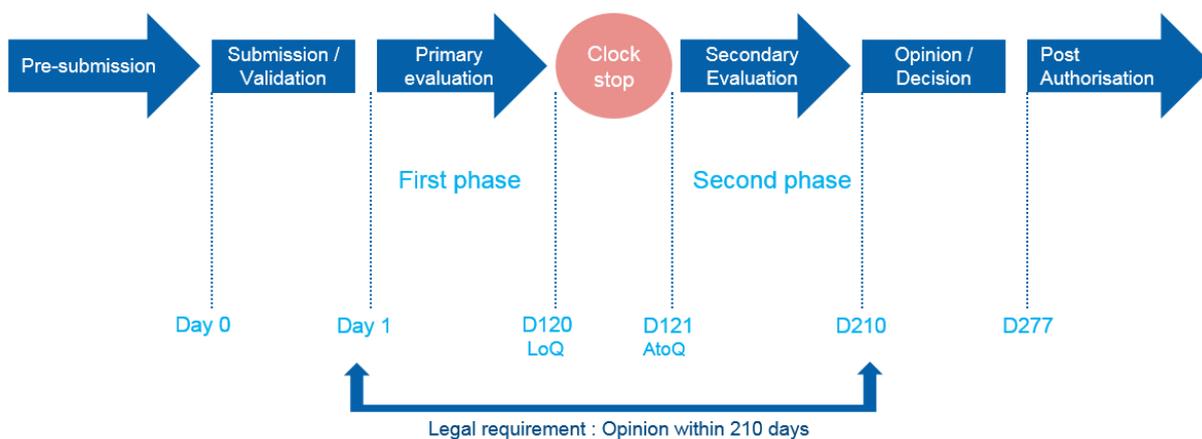
Les redevances du dépôt d'un dossier complet pour une demande d'autorisation de marché sont de l'ordre de 280 000 euros, répartis entre l'EMA (à hauteur de 50%), le rapporteur (à hauteur de 25%) et le co-rapporteur (à hauteur de 25%). [11]

Figure 2-7 Les partenaires de la procédure centralisée [11]



Le délai de la procédure d'évaluation est de 210 jours selon calendrier standard :

**Figure 2-8 Calendrier standard de la procédure centralisée [11]**



## 2.3 Les procédures non centralisées : MRP, DCP et nationale

### 2.3.1 La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)

La procédure de reconnaissance mutuelle est applicable à la majorité des médicaments conventionnels et repose sur le principe de la reconnaissance par un ou plusieurs États membres d'une autorisation nationale de mise sur le marché déjà existante [14, 16].

Des dispositions pour la mise en œuvre de la procédure de reconnaissance mutuelle prévues par la directive 2001/83 / CE ont été prises dans tous les États membres.

Depuis le 1er janvier 1998, la procédure de reconnaissance mutuelle est obligatoire pour tous les médicaments destinés à être commercialisés dans un État membre autre que celui où ils ont été autorisés pour la première fois. Toute autorisation nationale de mise sur le marché accordée par l'autorité nationale d'un État membre de l'UE peut être utilisée pour étayer une demande de reconnaissance mutuelle par d'autres États membres.

Cette procédure d'évaluation entreprise par l'État membre de référence peut prendre jusqu'à 210 jours et se termine par l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché dans cet État membre. Il peut également arriver qu'une autorisation de mise sur le marché ait déjà été accordée par l'État membre de référence. Dans ce cas, il met à jour le rapport d'évaluation existant dans un

délai de 90 jours. Dès la fin de l'évaluation, des exemplaires de ce rapport sont envoyés à tous les États membres, accompagnés du résumé des caractéristiques du produit (RCP), de l'étiquetage et de la notice. Les États membres concernés disposent alors d'un délai de 90 jours pour reconnaître la décision de l'État membre de référence et le RCP, l'étiquetage et la notice approuvés par celle-ci. Les autorisations nationales de mise sur le marché sont accordées dans les 30 jours suivant la réception de l'accord.

Si un État membre refuse de reconnaître l'autorisation nationale initiale, en raison de risques graves pour la santé publique, la question sera renvoyée au groupe de coordination. Dans un délai de 60 jours, les États membres doivent parvenir à un consensus. En cas d'échec, la procédure est soumise au comité scientifique EMA compétent (CHMP ou CVMP, selon le cas), pour arbitrage. L'avis du Comité EMA est ensuite transmis à la Commission pour le début du processus décisionnel. [17]

### **2.3.2 La procédure décentralisée (DCP)**

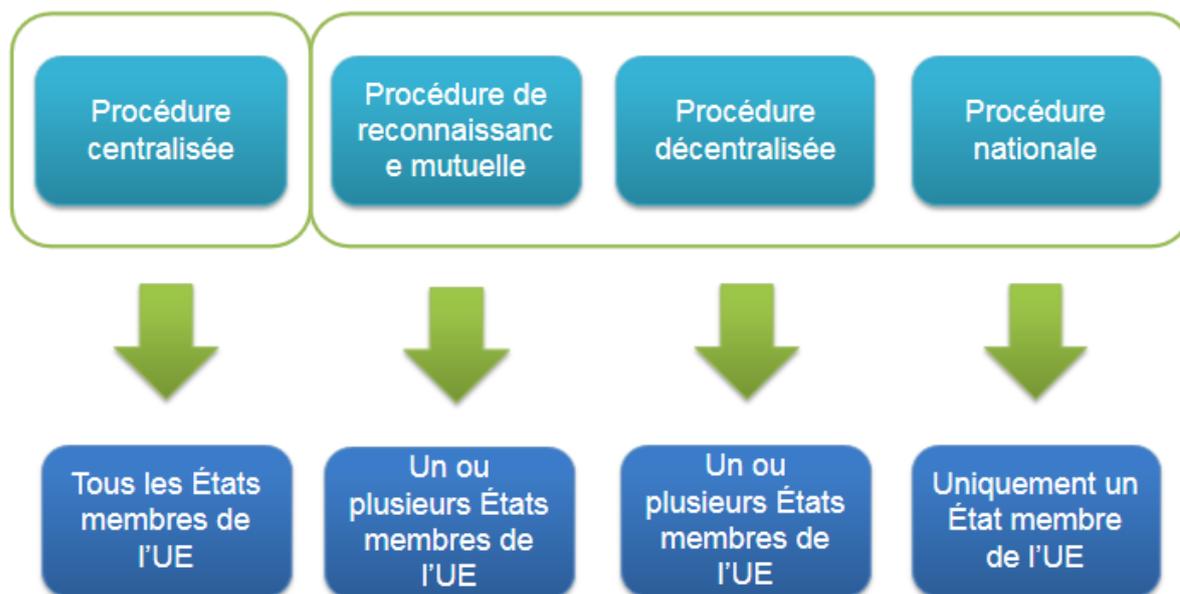
La procédure décentralisée, introduite par la directive 2004/27/CE, est également applicable à la majorité des médicaments. Tout comme la procédure de reconnaissance mutuelle, elle repose sur la reconnaissance par les autorités nationales d'une première évaluation réalisée par un État membre. La différence réside dans le fait qu'elle s'applique aux médicaments qui n'ont pas reçu d'autorisation de mise sur le marché au moment de la demande.

Par conséquent, une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est présentée simultanément dans plusieurs États membres, l'un d'eux étant choisi comme «État membre de référence». À la fin de la procédure, les autorisations de mise sur le marché nationales sont accordées dans la référence et dans les États membres concernés. [15, 16]

### **2.3.3 La procédure d'autorisation nationale**

Les autorisations purement nationales sont disponibles pour les médicaments destinés à être commercialisés dans un seul État membre.

Figure 2-9 Les différentes procédures non centralisées [17]



### **3 Programmes pour un accès précoce donné aux patients**

Le développement de nouveaux médicaments innovants et prometteurs pour répondre aux besoins médicaux non satisfaits est un enjeu majeur et un challenge d'un point de vue scientifique et réglementaire.

Une consultation précoce accompagnée de conseils scientifiques des autorités de santé et des différents organes régulateurs et décideurs est essentielle pour aider les entreprises pharmaceutiques à générer des données scientifiques de haute qualité, nécessaires à l'évaluation de la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments dans le but d'obtenir l'autorisation réglementaire et l'accès au marché.

Ces dernières années, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et ses comités scientifiques ont travaillé sur un certain nombre de projets et d'initiatives visant à soutenir le développement des produits de santé innovants en vue d'accélérer leur accès pour les patients.

L'Agence européenne du médicament (EMA) s'est engagée à permettre un accès anticipé des patients, en particulier aux nouveaux médicaments, ceux qui visent un besoin médical non satisfait ou qui présentent un intérêt majeur pour la santé publique. L'Agence cherche à soutenir le processus de développement de la médecine dès le début et à offrir des outils et mécanismes de réglementation pour un accès le plus tôt possible de nouveaux médicaments prometteurs aux patients. Les entreprises qui développent de tels médicaments peuvent demander à l'EMA de tirer pleinement parti de ces opportunités réglementaires.

La législation pharmaceutique de l'Union européenne (UE) comprend plusieurs outils et programmes réglementaires visant à favoriser l'accès précoce des patients aux nouveaux médicaments qui répondent aux besoins de la santé publique et sont éligibles à la procédure centralisée [18] :

- **Évaluation accélérée:** réduit le délai d'examen d'une demande d'autorisation de mise sur le marché de médicaments d'intérêt majeur pour la santé publique et, en particulier, du point de vue de l'innovation thérapeutique;
- **Autorisation de mise sur le marché conditionnelle:** octroie une autorisation de mise sur le marché avant que les données complètes soient disponibles;
- **Usage compassionnel:** permet l'utilisation d'un médicament non autorisé pour les patients ayant un besoin médical non satisfait.

- PRIME (PRiority MEdicines) : programme qui permet de renforcer le soutien au développement de médicaments visant un besoin médical non satisfait en utilisant les outils réglementaires existants
- Adaptive Pathways ou AMM fractionnées : concept scientifique pour le développement du médicament et la génération de données qui permet un accès précoce et progressif des patients à un médicament.

**Table 3-1 Les différents outils et dispositifs réglementaires de l'EMA pour l'accès anticipé aux médicaments et leur caractéristiques**

Outils et dispositifs réglementaires de l'EMA	Caractéristiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRIME (Priority Medicines)</li> <li>• Adaptive Pathways</li> </ul>	Dialogue à des phases précoces du développement
Autorisation de mise sur le marché conditionnelle	Enregistrement basé sur moins ou peu de données comparé aux exigences de l'enregistrement standard
Évaluation accélérée	Évaluation du dossier plus rapide
Usage compassionnel (limité au marché européen)	Accès plus rapide au marché (efficacité relative/ Analyse coût-efficacité)

### 3.1 Les outils réglementaires

#### 3.1.1 L'évaluation accélérée

##### 3.1.1.1 Principe

Ce dispositif permet de réduire le délai d'examen d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour des médicaments présentant un intérêt majeur pour la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique.

L'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure centralisée peut prendre jusqu'à 210 jours, sans compter les « clock stop » (arrêts de l'horloge) lorsque les demandeurs doivent fournir des informations supplémentaires. Sur demande, le CHMP peut réduire le délai à 150 jours si le demandeur justifie que le produit est éligible à une évaluation accélérée [19].

### **3.1.1.2 Les critères à remplir**

L'évaluation accélérée n'est possible que dans le cas où le médicament apporte un intérêt majeur pour la santé publique, notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique (besoin médical non satisfait) [20].

### **3.1.1.3 Quand et comment effectuer la demande**

Avant de soumettre une demande d'évaluation accélérée, les demandeurs doivent au préalable demander conseil auprès du responsable de la procédure EMA pour assurer la soumission en temps voulu de leur demande [19].

L'EMA recommande vivement aux demandeurs de solliciter une réunion préalable, de six à sept mois avant leur soumission, pour se préparer à l'évaluation dans le cadre de ce dispositif. Lors de cette réunion, ils peuvent discuter de leur proposition et des raisons pour lesquelles leur médicament peut être soumis à une évaluation accélérée avec l'Agence, les rapporteurs du CHMP et de toute autre commission concernée, comme le Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC) ou le Comité des thérapies avancées (CAT). Ils peuvent présenter l'ensemble de données et le plan de gestion des risques qu'ils comptent inclure dans leur application [20].

La demande de réunion préalable à la soumission doit être envoyée électroniquement à l'EMA, accompagnée des pièces justificatives.

Pour soumettre une demande d'évaluation accélérée, les demandeurs doivent fournir certaines données à l'EMA :

- Un formulaire de demande de pré-soumission (sélection de la portée de la demande d'évaluation accélérée)
- Les justifications du demandeur
- Des informations sur les aspects de BPF et BPC afin que les inspections de BPC de routine et les inspections de BPF de pré-autorisation puissent être intégrées dans la procédure d'évaluation accélérée.

Il faut ensuite faire la demande expressément auprès de l'EMA deux ou trois mois avant la soumission de la demande d'autorisation de mise sur le marché [19,20].

#### **3.1.1.4 La justification du demandeur**

Les demandeurs d'une évaluation accélérée doivent justifier leur allégation selon laquelle le médicament présente un intérêt majeur pour la santé publique, notamment d'un point de vue de l'innovation thérapeutique [19].

Sur la base de la législation, un médicament présentant un intérêt majeur pour la santé publique peut être examiné dans le cadre d'une procédure d'évaluation accélérée. Cependant, il n'existe pas de définition unique de ce qui constitue un intérêt majeur pour la santé publique. Cela doit être justifié par le demandeur et évalué au cas par cas par le CHMP. En règle générale, la justification peut présenter des arguments pour étayer la thèse selon laquelle le médicament répond dans une large mesure aux besoins médicaux non satisfaits pour le maintien et l'amélioration de la santé de la Communauté, par exemple en introduisant de nouvelles méthodes thérapeutiques ou en améliorant celles existantes. Il est noté qu'un nouveau mécanisme d'action ou une innovation technique en tant que tel ne peut pas nécessairement représenter un argument valable pour justifier un intérêt majeur du point de vue de la santé publique.

Les éléments à décrire dans la justification et le niveau de détail approprié doivent être évalués au cas par cas également. La demande doit être présentée sous la forme d'un document court mais complet (idéalement de 5 à 10 pages). Les aspects suivants peuvent être considérés, le cas échéant, dans la justification [20] :

- Les besoins médicaux non satisfaits et les méthodes disponibles de prévention, de diagnostic ou de traitement. En général, la justification peut être plus convaincante si

elle est fondée autant que possible sur les données épidémiologiques de la maladie (espérance de vie, symptômes et durée, qualité de vie liée à la santé...). Les revendications pourraient être étayées, par exemple, à partir de publications ou registres publiés. Le cas échéant, le besoin médical non satisfait peut être décrit séparément pour différentes indications ou sous-populations. En outre, une description des options de traitement / des normes de soins disponibles (SOC), y compris toutes les modalités de traitement pertinentes, par exemple les médicaments utilisés en pratique clinique (approuvés ou non), les dispositifs, la chirurgie et la radiothérapie peuvent être inclus. L'effet des traitements disponibles peut également être décrit avec une description de la façon dont le besoin médical n'est pas satisfait par des traitements existants et disponibles.

- La mesure dans laquelle le médicament est censé répondre au besoin médical non satisfait. Il peut s'agir d'une description des effets du médicament, de leur importance, de la valeur ajoutée du médicament et de son impact sur la pratique médicale. Cela peut inclure des avantages et des risques basés sur les critères traditionnels d'efficacité et de sécurité ou d'autres résultats pour la santé (résultats signalés par les patients, nombre d'hospitalisations...).
- La force des preuves à l'appui justifiant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique, par exemple les éléments de preuve disponibles pour établir que le produit répond à un besoin médical non satisfait, en tenant compte des exigences réglementaires applicables à l'application envisagée. Il est reconnu que dans un certain nombre de situations (par exemple, dans le contexte d'une autorisation conditionnelle de mise sur le marché, traitée dans le paragraphe 3.1.2), des données cliniques complètes peuvent ne pas être disponibles. La description de l'étendue des preuves peut comprendre un bref aperçu des principales preuves disponibles (le nombre et les types d'essais cliniques, la taille de l'échantillon, la conception et les principaux résultats) sur lesquelles le demandeur fonde sa revendication du grand intérêt pour la santé publique.

### **3.1.1.5 Procédure d'évaluation**

Une fois que les rapporteurs reçoivent la demande, ils présentent une note d'information contenant leurs recommandations concernant une évaluation accélérée [19, 20].

Le cas échéant, le CHMP peut demander des clarifications au demandeur. Le CHMP prend une décision basée sur :

- la demande
- Les justifications présentées
- Les recommandations des rapporteurs.

Cette décision n'a aucune incidence sur l'avis éventuel du CHMP sur l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché.

Les conclusions du CHMP sont communiquées au demandeur et les raisons de l'acceptation ou du rejet de la demande sont également résumées dans le rapport d'évaluation du CHMP [19].

Si une demande de procédure d'évaluation accélérée est accordée, le CHMP tient compte du calendrier standard /classique convenu pour la procédure d'évaluation accélérée.

Dans le cadre du programme PRIME lancé en mars 2016, il est possible que les demandeurs reçoivent la confirmation de l'éligibilité de leur médicament à une évaluation accélérée, et ce dès la phase de développement clinique [19, 20].

### **3.1.2 AMM conditionnelle**

#### **3.1.2.1 Principe**

Avec l'adoption du règlement (CE) n ° 726/2004, une nouvelle disposition a été introduite à l'article 14, paragraphe 7 : une autorisation de commercialisation renouvelable est valable pour un an et fait l'objet d'obligations spécifiques [22].

L'Agence européenne du médicament (EMA) soutient le développement de médicaments qui répondent aux besoins médicaux non satisfaits des patients. Dans l'intérêt de la santé publique, les demandeurs peuvent donc obtenir cette autorisation conditionnelle de mise sur le marché de ces médicaments lorsque le bénéfice de la disponibilité immédiate du traitement l'emporte sur

le risque de données moins complètes que celles normalement requises, en fonction de la portée et des critères définis dans la législation et les lignes directrices [21, 22].

### **3.1.2.2 Les critères à remplir**

Les médicaments à usage humain sont admissibles s'ils appartiennent à au moins une de ces catégories [21,23]:

- Médicament visant à traiter, à prévenir ou à diagnostiquer des maladies gravement invalidantes ou mettant la vie en danger;
- Médicament destiné à être utilisé dans des situations d'urgence (des données pharmaceutiques et non cliniques moins complètes peuvent également être acceptées pour ces produits);
- Médicament désigné comme médicament orphelin.

Des autorisations de mise sur le marché conditionnelles peuvent être accordées si le CHMP constate que toutes les conditions suivantes sont remplies [21, 23]:

- Le bilan bénéfice-risque du produit est positif
- Le demandeur sera très probablement en mesure de fournir des données complètes;
- Les besoins médicaux non satisfaits seront satisfaits;
- Le bénéfice pour la santé publique de la disponibilité immédiate du médicament sur le marché l'emporte sur les risques liés à la nécessité de disposer de données supplémentaires.

### **3.1.2.3 Conditions pour les demandeurs**

Les autorisations de mise sur le marché conditionnelles sont valables pour un an et sont réévaluées chaque année pour être renouvelées.

Le titulaire doit remplir des obligations spécifiques (études en cours ou nouvelles études, collecte de données de pharmacovigilance) en vue de fournir des données complètes confirmant que le bilan bénéfice-risque est positif [21, 23].

Une fois que les données complètes sur le produit ont été obtenues, l'autorisation de mise sur le marché peut être convertie en une autorisation de mise sur le marché standard (non assujettie à des obligations spécifiques). Elle suit alors le schéma classique : elle doit être renouvelée après cinq ans et renouvelée indéfiniment par la suite [21, 23].

#### **3.1.2.4 Quand et comment effectuer la demande**

Les demandeurs d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle sont invités à entamer un dialogue précoce avec l'EMA à travers des avis scientifiques ou une assistance en matière de protocole et de discuter de leur plan de développement bien avant la présentation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. D'autres intervenants (par exemple, les organismes chargés de l'évaluation du prix et du remboursement) peuvent être inclus.

Six à sept mois avant, les demandeurs doivent informer l'Agence de leur intention de présenter une demande d'autorisation conditionnelle de mise sur le marché. Les candidats sont encouragés à discuter de leurs plans lors d'une réunion préalable à la soumission [23]

Pour les produits jugés éligibles à une autorisation conditionnelle de mise sur le marché, les demandeurs sont également encouragés à demander une évaluation accélérée.

Le demandeur peut également présenter une demande d'autorisation conditionnelle de mise sur le marché au moment de la demande d'autorisation de mise sur le marché. Le CHMP évalue la demande dans le cadre de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Si une autorisation conditionnelle de mise sur le marché est accordée, les obligations spécifiques et les délais pour les remplir sont précisés dans l'autorisation de mise sur le marché. L'EMA rend également ces conditions accessibles au public dans le cadre du rapport d'évaluation public européen (EPAR) [21,23].

#### **3.1.2.5 Comparaison avec l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles**

L'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles peut également constituer un mécanisme de soutien possible en cas de données incomplètes. Toutefois, une autorisation de mise sur le marché accordée dans des circonstances exceptionnelles ne peut normalement pas être remplacée par une autorisation de mise sur le marché standard [21].

**Table 3-2 Comparaison entre AMM conditionnelle et AMM sous circonstances exceptionnelles [21]**

AMM conditionnelle	AMM sous circonstances exceptionnelles
<p>Autorisation tandis que la collecte de données complètes est en cours afin de répondre aux besoins médicaux non satisfaits. Des données complètes sont toujours produites après l'autorisation dans des délais convenus.</p>	<p>Autorisation lorsque des données complètes sur l'efficacité et la sécurité ne peuvent être obtenues, mais il est toujours approprié d'accorder l'autorisation en raison de circonstances exceptionnelles.</p>
<p>Médicaments sans données complètes appartenant à au moins une des catégories suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maladies gravement invalidantes ou mettant la vie en danger;</li> <li>• situations d'urgence;</li> <li>• les médicaments orphelins</li> </ul> <p>Et remplissant tous les critères suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un équilibre risque-bénéfice positif;</li> <li>• le demandeur est susceptible de fournir des données complètes;</li> <li>• répondre à un besoin médical non satisfait.</li> </ul> <p>Les avantages de la disponibilité immédiate l'emportent sur les risques que des données supplémentaires sont encore nécessaires.</p>	<p>Médicaments sans données complètes sur l'efficacité et la sécurité dans les conditions normales d'utilisation,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les indications rencontrées si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement s'attendre à fournir des preuves complètes;</li> <li>• dans l'état actuel des connaissances scientifiques, une information complète ne peut être fournie, ou si elle peut l'être c'est contraire aux principes généralement acceptés par l'éthique médicale de la collecte des informations.</li> </ul>
<p>Une fois que les demandeurs fournissent des données complètes, ils peuvent obtenir une autorisation de mise sur le marché «standard»</p>	<p>Normalement, cela ne conduira pas à la réalisation d'un dossier complet pour obtenir une autorisation de mise sur le marché "standard"</p>

L'EMA a publié un rapport décennal sur son expérience des autorisations conditionnelles de mise sur le marché, avec des données recueillies entre juillet 2006 et juin 2016.

Durant cette période, 30 AMM conditionnelles ont été octroyées pour des médicaments remplissant les catégories suivantes [22] :

- 24 médicaments ciblant des maladies invalidantes ou mettant la vie en danger
- 14 médicaments désignés orphelins
- 3 médicaments prévus d'être utilisés dans les situations d'urgence liées à une menace pour la santé publique

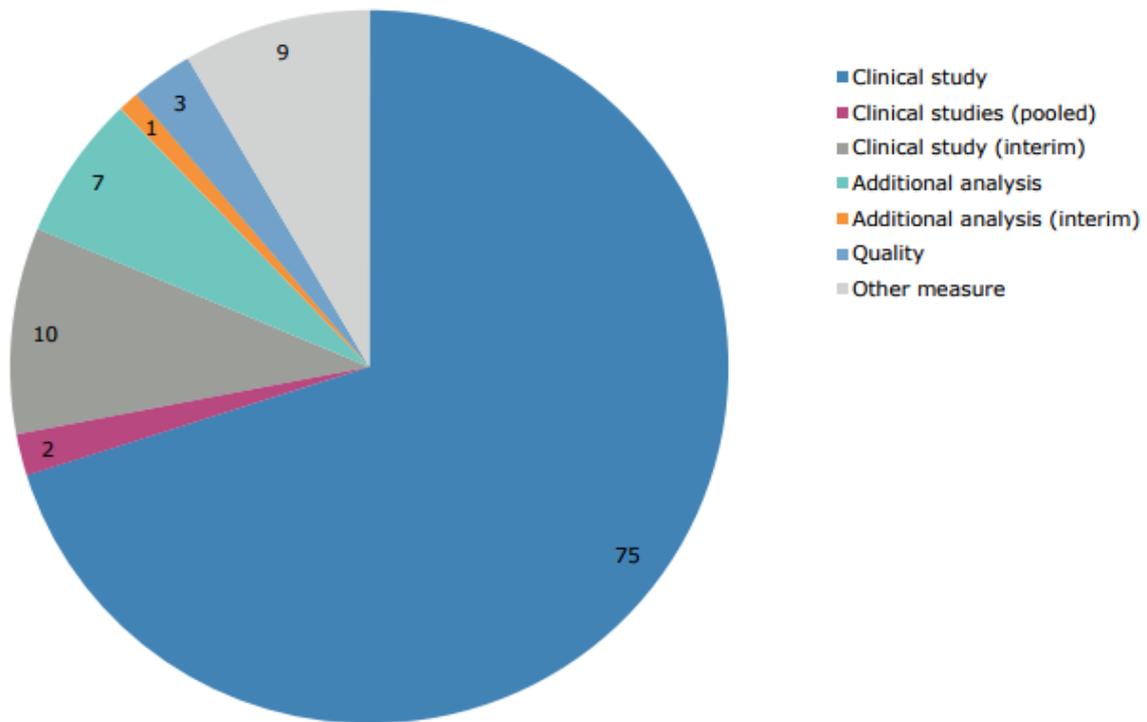
Sur l'ensemble des obligations spécifiques demandées par l'EMA (un peu plus d'une centaine de 2006 à 2016), près de la moitié ont été remplies par les industries pharmaceutiques avant Juin 2016 [22].

Voici les différents types d'obligations qui ont été imposées par l'EMA durant cette période :

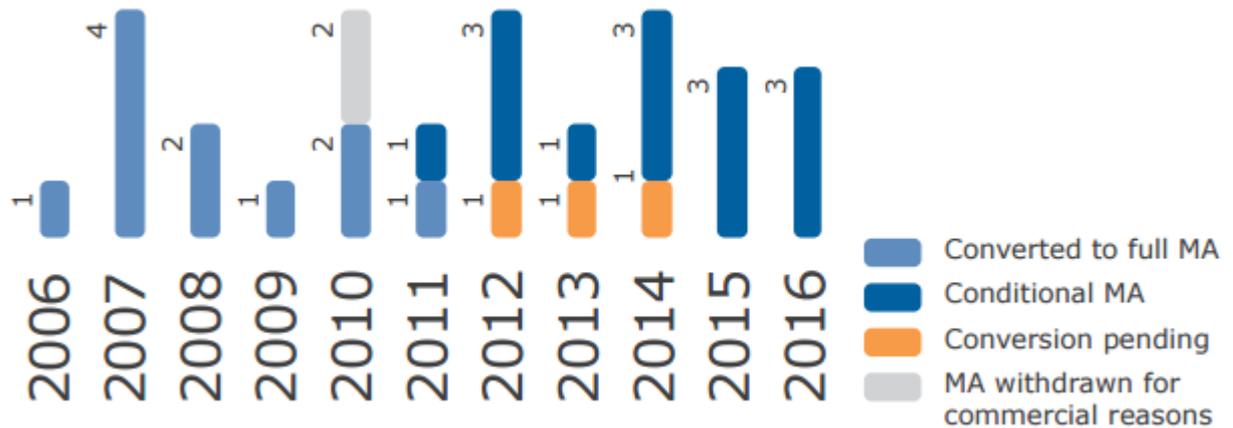
- Résultats finaux des études cliniques (en majorité)
- Résultats intermédiaires d'un essai clinique
- Analyses supplémentaires
- Données de qualité
- Autres mesures

Plus de 90% des obligations spécifiques complétées n'ont pas eu de changements majeurs.

**Figure 3-1 Catégories et répartition des obligations spécifiques [22]**



**Figure 3-2 Schéma sur l'expérience décennale des autorisations conditionnelles [24]**



Le CHMP de l'EMA examine toutes les données recueillies chaque année pour décider d'un nouveau renouvellement de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché ou de sa conversion en une autorisation de mise sur le marché standard.

En moyenne, l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché est convertie en une autorisation de commercialisation standard dans les 4 ans [21, 23].

Du point de vue des associations de patients, les patients qui nécessitent impérativement une thérapie sont en faveur de l'AMM conditionnelle lorsque les données ne sont pas suffisamment convaincantes pour faire l'objet d'une AMM complète.

### **3.1.3 Usage compassionnel**

#### **3.1.3.1 Principe**

L'usage compassionnel est une option de traitement qui permet l'utilisation d'un médicament non autorisé. Son principe est établi par la directive relative à l'usage compassionnel de médicaments, en vertu de l'article 83 du règlement (CE) n ° 726/2004.

Dans des conditions strictes, les produits en cours de développement peuvent être mis à la disposition de groupes de patients qui ont une maladie sans thérapie satisfaisante et qui ne peuvent pas participer aux essais cliniques [25, 26].

L'Agence européenne des médicaments (EMA) formule des recommandations par l'intermédiaire du Comité des médicaments à usage humain (CHMP), mais celles-ci ne constituent pas un cadre juridique. Les programmes d'usage compassionnel sont coordonnés et mis en œuvre par les États membres qui fixent leurs propres règles et procédures.

L'article 83 du Règlement (CE) n° 726/2004 prévoit l'usage compassionnel, c'est-à-dire "la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament [...] à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé. Le médicament concerné doit soit avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché [...], soit être en cours d'essais cliniques."

Ces programmes ne sont mis en place que si le médicament est censé traiter les patients atteints de maladies mortelles, de longue durée ou gravement invalidantes, qui ne peuvent être traités de manière satisfaisante avec un médicament actuellement autorisé [26, 27, 28].

Le médicament doit être soumis à des essais cliniques ou être entré dans le processus de demande d'autorisation de mise sur le marché et, bien que les études préliminaires aient généralement été complétées, son profil de sécurité et ses directives de dosage pourraient ne pas être entièrement établis.

### **3.1.3.2 L'avis de l'EMA**

Les autorités nationales compétentes peuvent demander à l'EMA un avis sur la manière d'administrer, de distribuer et d'utiliser certains médicaments à des fins humanitaires. Le CHMP identifie également les patients qui peuvent en bénéficier et les États membres doivent prendre en considération ces recommandations lorsqu'ils prennent des décisions [25, 27, 28].

Les fabricants et les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché ne doivent pas contacter l'EMA pour demander un avis, mais ils peuvent informer l'Agence des demandes en cours au niveau national. Les autorités nationales compétentes doivent informer l'EMA si elles mettent un produit à la disposition d'un groupe de patients à des fins de compassion.

Établi par l'article 83 du règlement (CE) n ° 726 / 2004, cet outil est conçu pour [26, 27]:

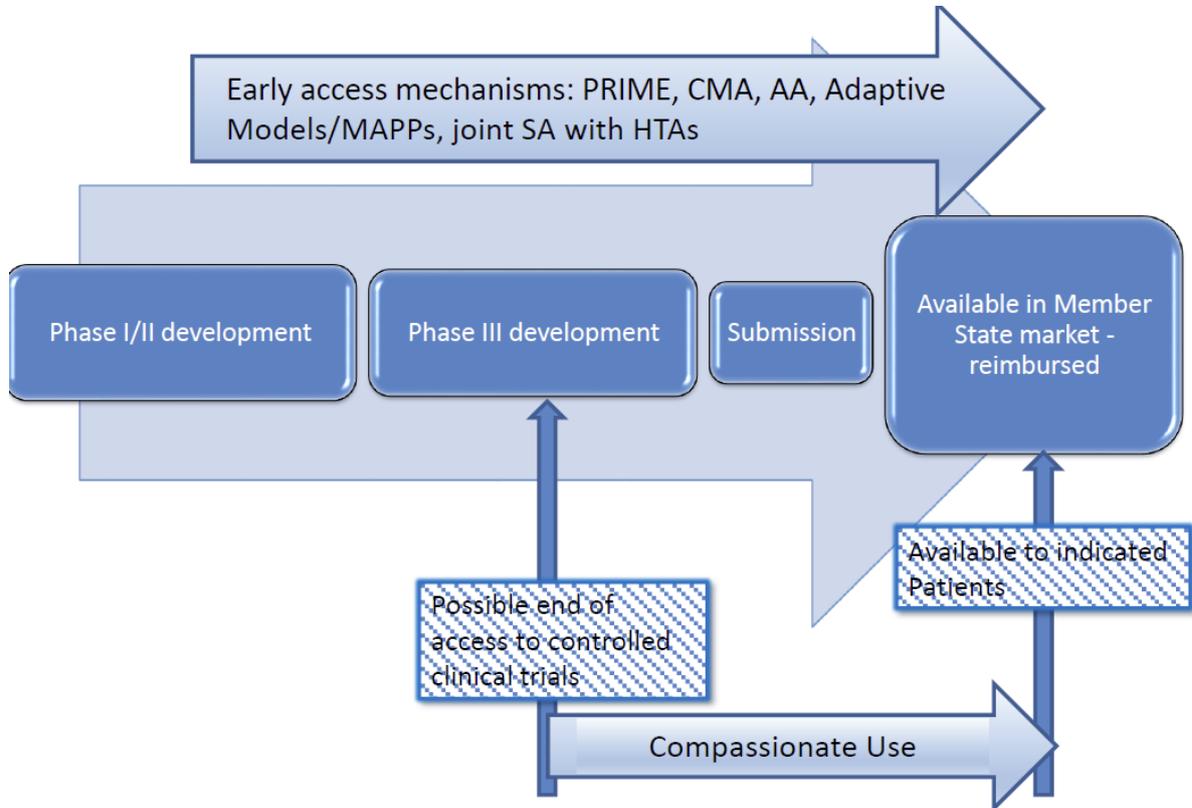
- Faciliter et améliorer l'accès aux programmes d'aide à la compassion des patients dans l'UE
- Favoriser une approche commune en ce qui concerne les conditions d'utilisation, les conditions de distribution et les patients ciblés pour l'utilisation compatissante de nouveaux médicaments non autorisés
- Accroître la transparence entre les États membres en termes de disponibilité des traitements.

### **3.1.3.3 Comparaison avec le traitement de base individuel**

L'usage compassionnel ne doit pas être confondu avec les traitements de patients « nominatifs », demandés par les médecins afin d'obtenir des médicaments directement auprès des fabricants avant leur autorisation. Cela se fait sur une base individuelle, au cas par cas, sous la responsabilité directe du médecin, et l'EMA n'a pas besoin d'être informée.

En général, les médicaments qui ne sont pas encore autorisés sont d'abord mis à disposition au cours d'essais cliniques et l'inclusion de ces patients dans les essais doit d'abord être considérée avant toute proposition de prendre part à un programme d'usage compassionnel [26, 27, 29]

**Figure 3-3 Timing typique pour l'usage compassionnel lors du cycle du médicament [29]**



La liste des avis d'usage compassionnel comprend les recommandations du CHMP sur la manière dont un médicament doit être utilisé et le type de patients qui devrait être admissible.

**Table 3-3 Les programmes d'Early Access (usage compassionnel) et leur règlementations nationales dans certains pays de l'UE [30]**

Pays	Agence d'autorisation	Type de programme	Responsabilité / Initié par	Durée de l'autorisation
Allemagne	German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) and the Paul-Ehrlich Institute (PEI)	<b>Hardship Case Program (AMHV).</b> Uniquement de cohorte le consentement éclairé est requis.	Une personne responsable (s'occupant de l'organisation, du financement et de l'incitation du programme)	Un an, renouvellement possible
Belgique	Direction Générale du Médicament (DGM)	<b>Compassionate use</b> Nominatif ou de cohorte <b>Emergency Medical Program.</b> Destiné au traitement de l'état grave et appliqué au produit médical qui est en cours d'évaluation pour une autorisation de marché en Belgique	Le professionnel de santé	Un an, renouvellement possible
Espagne	Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS)	<b>Autorisation Temporaire d'Utilisation</b> Destiné aux patients atteints de pathologies graves à qui le médicament non autorisé est délivré à l'hôpital.	<b>ATU nominative :</b> le professionnel de santé prescripteur <b>ATU de cohorte :</b> l'industrie pharmaceutique	Définie avec l'AEMPS

France	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	<p><b>Autorisation temporaire d'utilisation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cohorte : groupe de patients à qui le médicament est délivré à la demande du détenteur de l'AMM</li> <li>-Nominative : pour un seul patient nommé sous la responsabilité du médecin prescripteur.</li> </ul>	<p><b>ATU nominative</b> : le professionnel de santé prescripteur</p> <p><b>ATU de cohorte</b> : le détenteur de l'AMM</p>	Un an, renouvellement possible
Royaume-Uni	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)	<p><b>Besoin spécial.</b> Permet au médecin de donner à un patient présentant un état grave Médicament qui n'a pas d'approbation de marché au Royaume-Uni</p> <p><b>EAMS Early access to medicines scheme</b></p> <p>2 étapes d'évaluation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Promising innovative medicines (PMI) designation</li> <li>-Early access to medicines scientific opinion</li> </ul>	Le professionnel de santé prescripteur	Un an, renouvellement possible

Les programmes d'Early Access (EAP) permettent aux médecins et aux patients en Europe d'accéder à des médicaments non autorisés par l'Agence européenne de médecine (EMA), ou approuvés mais pas encore commercialisés en Union européenne. La réglementation permet aux patients d'accéder à des médicaments approuvés en dehors de l'Espace économique européen (EEE), mais pas encore dans leur pays d'origine [29, 30].

Pour la plupart des pays de l'UE, l'usage compassionnel est le seul moyen de commercialiser des produits non enregistrés ou expérimentés.

C'est le cas notamment pour l'Autriche, la Belgique, l'Allemagne et la Pologne. Le marché où le processus du EAP est plus développé et/ou les ventes sont possibles sont la France, l'Espagne, l'Italie, le Royaume-Uni et plus récemment l'Allemagne.

Le règlement européen fournit un cadre juridique pour les produits éligibles à l'autorisation centralisée de mise sur le marché et sert également de point de référence pour la législation nationale sur les produits destinés à une autorisation nationale.

Toutefois, les autorités nationales peuvent avoir des avis divergents sur les programmes d'usage compassionnel, notamment en raison de l'indisponibilité des options de traitement. Actuellement, les programmes d'usage compassionnel dans trois grands marchés européens (France, Allemagne et Espagne) sont soumis à un contrôle rigoureux, alors que les règlements ont été récemment mis en œuvre dans deux autres marchés majeurs (Italie et Royaume-Uni).

Les réglementations existantes ne forcent pas les entreprises à offrir l'accès aux médicaments avant leur autorisation ou leur lancement. Bien que, en plus d'offrir un bénéfice significatif au patient avec d'importants besoins non satisfaits, ces programmes peuvent offrir des avantages importants pour les industries pharmaceutiques en termes d'accès au marché, notamment concernant le prix et le remboursement du médicament par la suite.

Ces programmes sont devenus un élément fondamental d'une stratégie d'accès au marché mondial, générant des stratégies de développement du marché de plus en plus innovantes et de portée mondiale [30].

## **3.2 Les programmes/dispositifs**

### **3.2.1 PRIME**

Le 7 mars 2016, l'Agence européenne du médicament (EMA) a lancé son nouveau programme d'accès aux médicaments prioritaires, « PRIME » (« PRIority MEdicines »).

L'objectif de PRIME est d'offrir un accès précoce à certains médicaments répondant à un besoin médical non satisfait sur le marché européen, ainsi qu'un accompagnement amélioré à un stade précoce de développement permettant d'optimiser les données solides sur les risques et bénéfices de ces produits. Cette possibilité d'accès plus rapide au marché pour certains médicaments s'appuie sur l'article 14 du règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire. Cet article autorise, dans certaines conditions (médicaments « présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique »), une évaluation accélérée des produits par le comité des médicaments à usage humain de l'EMA (CHMP). Ces médicaments seront alors considérés comme des médicaments prioritaires au sein de l'Union européenne [31, 32, 33]

Ce programme volontaire est basé sur l'interaction et le dialogue précoce de l'EMA avec les développeurs de médicaments prometteurs qui peuvent bénéficier de conseils scientifiques, afin d'optimiser les plans de développement et d'accélérer l'évaluation de sorte que ces médicaments puissent atteindre les patients plus tôt.

Ainsi, ce nouveau dispositif se fonde sur un cadre réglementaire et des outils existants et déjà disponibles tels que les avis scientifiques et l'évaluation accélérée. Cela signifie que l'établissement pharmaceutique développant le médicament et qui est éligible au dispositif PRIME, peut s'attendre à être admissible à une évaluation accélérée au moment de la demande d'autorisation de mise sur le marché [34].

### 3.2.1.1 Critères d'éligibilité

Le dispositif PRIME est limité aux médicaments en cours de développement qui ne sont pas autorisés dans l'UE et pour lesquels le demandeur a l'intention de soumettre une demande d'AMM initiale par la procédure centralisée.

L'admissibilité repose sur le niveau d'innovation du médicament et sa réponse à un besoin médical non satisfait.

Les critères d'éligibilité pour PRIME sont identiques à ceux nécessaires pour l'évaluation accélérée de l'EMA, et ciblent les médicaments d'intérêt majeur pour la santé publique, en particulier du point de vue de l'innovation thérapeutique.

Les produits éligibles à PRIME doivent [33] :

- ✓ Cibler les maladies où il existe un besoin médical non satisfait :
  - pour lesquelles il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement
  - Ou pour lesquelles ils démontrent un avantage thérapeutique majeur pour les patients par rapport aux traitements préexistants.
- ✓ Démontrer leur potentiel à répondre à un besoin médical non satisfait pour maintenir et améliorer la santé communautaire, par exemple, en introduisant de nouvelles méthodes de thérapie ou en améliorant celles qui existent déjà .

Les données disponibles doivent démontrer le potentiel du médicament à apporter un avantage thérapeutique majeur pour les patients, dans une indication donnée, par une amélioration cliniquement significative de l'efficacité (impact sur la prévention, le début et la durée de la maladie, ou la diminution de la morbidité ou la mortalité de cette maladie) [33].

Une telle justification doit inclure une description des effets observés et prévus du produit. Les médicaments aux premiers stades du processus de développement peuvent être admissibles (sur la base des données non cliniques et très précoces) en plus de ceux aux stades cliniques du

développement (par exemple, des études exploratoires) .La preuve clinique préliminaire doit être fondée sur les résultats cliniques pertinents, mais aussi sur des critères de substitution.

Quels sont les médicaments qui ne sont pas éligibles à PRIME [32, 33]?

- Les médicaments qui ne répondent pas à un besoin médical non satisfait.
- Les médicaments qui n'apportent pas une avancée thérapeutique majeure de laquelle les patients peuvent bénéficier.
- Les médicaments qui sont déjà sur le marché.

### 3.2.1.2 Procédure

Comment l'admissibilité pour PRIME est évaluée [33]?

Dès réception de la demande, un examinateur SAWP et un responsable scientifique de l'EMA sont nommés pour démarrer la procédure en conformité avec le calendrier publié :

- **Jour 1** Début de la procédure (SAWP 1 meeting).
- **Jour 30** Discussion et recommandation pendant la réunion plénière (SAWP 2 meeting).
- **Jour 40** Recommandation finale du CHMP adoptée au cours de la réunion plénière.

Le résultat ainsi que les raisons qui ont conduit à la décision du CHMP, sont envoyés par l'EMA au demandeur. La procédure d'appel n'est pas prévue dans ce contexte. Le demandeur peut toutefois présenter une nouvelle demande si de nouvelles preuves ou données sont apportées pour justifier l'admissibilité au dispositif.

Lorsque l'accès au régime est recommandé par le CHMP, l'admissibilité à la procédure centralisée est également confirmée dans le même temps [32, 33].

Au cours de sa réunion en septembre 2016, le CHMP a examiné neuf demandes pour l'admissibilité à PRIME : deux ont été accordées et sept ont été refusées.

Dans ce contexte, deux demandes ont été reçues mais leur étude n'a pas été initiée par l'EMA car les dossiers ont été jugés en dehors du champ d'application du dispositif. Les résultats individuels adoptés sont énumérés ci-dessous.

**Figure 3-4 Résultats de l'éligibilité au programme PRIME en Octobre 2017 [36]**

**Eligibility granted**

Name*	Substance type	Therapeutic area	Therapeutic indication	Type of data supporting request	Type of applicant
Entrectinib	Chemical	Oncology	Treatment of NTRK fusion-positive, locally advanced or metastatic solid tumours in adult and paediatric patients who have either progressed following prior therapies or who have no acceptable standard therapy	Nonclinical + Clinical exploratory	SME
Humanized antibody targeting B cell maturation antigen conjugated with maleimidocaproyl monomethyl auristatin F	Biological	Oncology	Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma patients whose prior therapy included a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 antibody	Nonclinical + Clinical exploratory	Other
Human immunoglobulin G1 constant region - human ectodysplasin-A1 receptor-binding domain fusion protein	Biological	Dermatology	Treatment of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia	Nonclinical + Clinical exploratory	Other

\* Name of the active substance, INN, common name, chemical name or company code.

SME applicants are micro-, small-and medium-sized-enterprises registered with the Agency's SME office. Other types of applicants are those not qualifying or not registered as SME or not fulfilling the definition of academic sponsors.

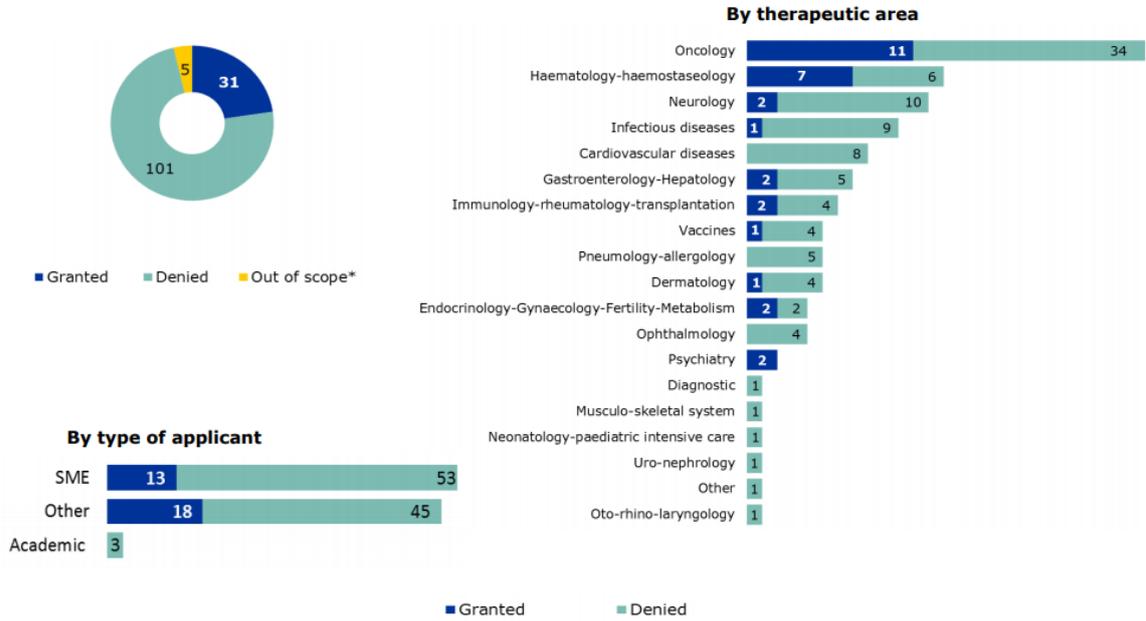
**Eligibility denied**

Substance type	Therapeutic area	Therapeutic indication	Type of data supporting request	Type of applicant
Chemical	Pneumology-Allergology	Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Nonclinical + Clinical exploratory	Other
Advanced Therapy	Cardiovascular Diseases	Treatment of patients with acute myocardial infarction	Nonclinical + Clinical exploratory	SME
Biological	Neurology	Treatment of metachromatic leukodystrophy	Nonclinical + Clinical exploratory	Other
Chemical	Haematology - Hemostaseology	Treatment of Sickle Cell Disease	Nonclinical + Clinical exploratory	Other

SME applicants are micro-, small-and medium-sized-enterprises registered with the Agency's SME office. Other type of applicants are those not qualifying or not registered as SME or not fulfilling the definition of academic sponsors.

**Figure 3-5 Aperçu préliminaire des recommandations sur les demandes d'éligibilité PRIME adoptée en Octobre 2017 [36]**

**Cumulative overview of recommendations on PRIME eligibility requests adopted by 12 October 2017**



\* This indicates eligibility requests received but not started by EMA as they were deemed outside the scope of the scheme or with a format and content inadequate to support their review. These are not included in the breakdown by type of applicant or by therapeutic area.

Un aperçu du nombre de recommandations adoptées pour PRIME est publié dans le rapport mensuel du CHMP.

L'EMA publie également des informations sur les produits pour lesquels l'admissibilité au régime a été accordé, y compris :

- Le nom de la substance active (DCI)
  - Le type de médicament (chimique, biologique ou thérapie innovante),
  - L'indication prévue
  - Le type de données fournies pour la demande d'éligibilité
  - Le type de demandeur (PME, secteur universitaire ou autres).
- Pour les produits dont l'admissibilité a été refusée :
- Les mêmes informations sont publiées à l'exception du nom de la substance active afin d'éviter toute connotation négative du produit au début de son développement.

Mais que se passe-t-il lorsque le produit n'est pas admis au dispositif PRIME [32,33] ?

Bien que de nombreux nouveaux médicaments possèdent une valeur ajoutée à l'arsenal thérapeutique en offrant des alternatives et des avantages supplémentaires par rapport aux produits existants, ils ne sont pas nécessairement qualifiés pour l'admissibilité à PRIME. Toutefois, cela ne doit pas être considéré comme un avis négatif des instances de réglementation sur le mérite du produit ainsi que sur les plans de développement mis en place jusqu'à présent.

Les candidats non admissibles à PRIME sont toujours encouragés à engager des avis scientifiques afin d'obtenir le point de vue du CHMP sur leurs plans de développement.

En outre, les candidats peuvent présenter une nouvelle demande si une nouvelle preuve clinique est obtenue et qu'elle démontre que le produit présente le potentiel d'avoir un intérêt majeur pour la santé publique [33].

### **3.2.1.3 Un appui tout au long de la procédure**

En fournissant des avis scientifiques, l'EMA et les organismes d'évaluation guident les industries pharmaceutiques sur les plans de développement dès le début, avec l'objectif ultime de permettre l'approbation accélérée et l'accès sur le marché dans les meilleures conditions.

Sous le dispositif PRIME, un soutien adapté à la phase de développement du produit est proposé, ce dernier n'étant pas uniquement basé sur les conseils scientifiques.

En effet, une fois que le médicament candidat a été sélectionné pour bénéficier de PRIME, l'Agence [31, 32, 33]:

- nomme un rapporteur du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) ou du Comité des thérapies innovantes (CAT) qui fournit un soutien continu et aide à renforcer les connaissances bien avant la demande d'autorisation
- organise une réunion de lancement avec le rapporteur du CHMP / CAT et un groupe multidisciplinaire d'experts de comités scientifiques compétents et groupes de travail de l'EMA : Paediatric Committee (PDCO), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) et Committee for Advanced Therapies (CAT) dans le cas des « advanced therapy medicinal products » (ATMP)
- oriente l'industrie pharmaceutique sur l'ensemble du plan de développement du médicament et de la stratégie réglementaire.
- assigne une personne de contact EMA dédiée au projet
- fournit des avis scientifiques aux étapes clés du développement, impliquant les parties prenantes et autres acteurs si besoin (organismes d'évaluation pour le market access)

Les petites et moyennes entreprises (PME) et les candidats du secteur universitaire peuvent demander de bénéficier du dispositif PRIME à un stade précoce du développement quand ils ont des données et résultats non-cliniques pertinents et des données de tolérance clinique initiale. Ils peuvent également demander une exonération des frais pour les avis scientifiques.

Les PME et le milieu universitaire peuvent notamment bénéficier d'un soutien scientifique et réglementaire en amont. Ce soutien supplémentaire est exceptionnel et limité dans le cas où les premières données et résultats justifient un intérêt pour la santé publique [33].

Dans l'ensemble, PRIME a pour objectif de conduire à un développement plus efficace, à l'amélioration de la qualité des demandes d'autorisation de mise sur le marché permettant ainsi l'évaluation dans un délai raccourci ; et donc permettre un accès plus rapide des patients aux nouveaux médicaments prometteurs [32].

### **3.2.1.4 Bénéfices de PRIME**

#### **❖ Pour les patients**

Ce dispositif est conduit pour les besoins des patients. Il se concentre sur les médicaments qui répondent à un besoin médical non satisfait, c'est-à-dire un avantage thérapeutique majeur sur les traitements existants, ou un bénéfice pour patients sans options actuelles de traitement pour leur maladie.

Il est proposé pour contribuer à transformer la recherche en développement de médicaments tout en respectant les exigences réglementaires.

Il vise à apporter de manière anticipée des traitements prometteurs aux patients, sans compromettre l'évaluation des normes et de la sécurité des patients [37].

#### **❖ Pour les industries pharmaceutiques et autres types de demandeurs**

PRIME aide les établissements qui développent des médicaments innovants à optimiser les plans de développement. Il favorise notamment le dialogue précoce avec l'EMA pour faciliter la collecte de données robustes pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché de haute qualité.

Il est également possible d'accélérer l'évaluation sous ce dispositif, de sorte que les médicaments atteignent les patients plus rapidement.

Il encourage les industries pharmaceutiques à concentrer leurs ressources sur les médicaments susceptibles de faire une réelle différence dans la vie des patients [37].

## **3.2.2 Adaptive Pathway**

### **3.2.2.1 Principe**

L'Adaptive Pathway (aussi appelé Adaptive Licensing ou encore AMM fractionnées) fait partie des efforts de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour améliorer l'accès en temps opportun des patients aux nouveaux médicaments. Il s'agit d'un concept scientifique pour le développement de la médecine et la génération de données qui permet un accès

précoce et progressif des patients à un médicament. Cette approche fait appel au cadre réglementaire de l'Union européenne (UE) pour les médicaments [38].

L'Adaptive Pathway est basé sur trois principes [38]:

- Itératif, qui signifie soit:
  - L'autorisation par étapes, en commençant par une population de patients restreinte qui s'étend ensuite à des populations de patients plus vastes;
  - La confirmation du rapport bénéfice-risque d'un produit, à la suite d'une autorisation conditionnelle basée sur des données préliminaires (à l'aide de paramètres de substitution) considérées comme prédictives de résultats cliniques importants;
- Le rassemblement des preuves en utilisant la vie réelle pour compléter les données d'essais cliniques;
- L'implication précoce des patients et des organismes d'évaluation des technologies de la santé dans les discussions sur le développement d'un médicament.

Ce concept s'applique principalement aux traitements dont les besoins médicaux sont élevés, et le recueil des données difficile par les voies traditionnelles et pour lesquels de grands essais cliniques exposerait inutilement les patients qui sont peu susceptibles de bénéficier du médicament [38, 39].

Ce programme de développement structuré permet une autorisation précoce du médicament dans une population réduite de patients ayant des besoins médicaux non couverts.

Pour les firmes, les AMM "fractionnées" représentent aussi la consolidation d'un nouveau modèle de business, celui des « niche-busters », qui consiste à fragmenter parfois artificiellement les populations de patients et accélérer la mise sur le marché pour une indication étroite, qui va être élargie progressivement [40].

L'AMM est donc précoce et restrictive pour une population cible : «AMM niche ».

Cette première AMM est suivie de nouvelles phases de développement clinique dites « itératives », combinées aux premières données issues de l'utilisation en vie réelle de «l'AMM niche ».

Ces nouvelles phases de développement doivent permettre d'élargir progressivement les indications thérapeutiques de « l'AMM niche », pour aboutir à une AMM « complète ».

Il s'agit donc d'un processus adaptatif qui conduit à la construction progressive d'une AMM.

En ciblant des marchés plus étroits, où aucun traitement n'existe, les entreprises peuvent exiger un prix du médicament plus élevé que dans les marchés saturés, et leurs essais cliniques sont simplifiés [38, 39, 40].

**Figure 3-6 Les différents scénari pour de nouvelles indications thérapeutiques [40]**

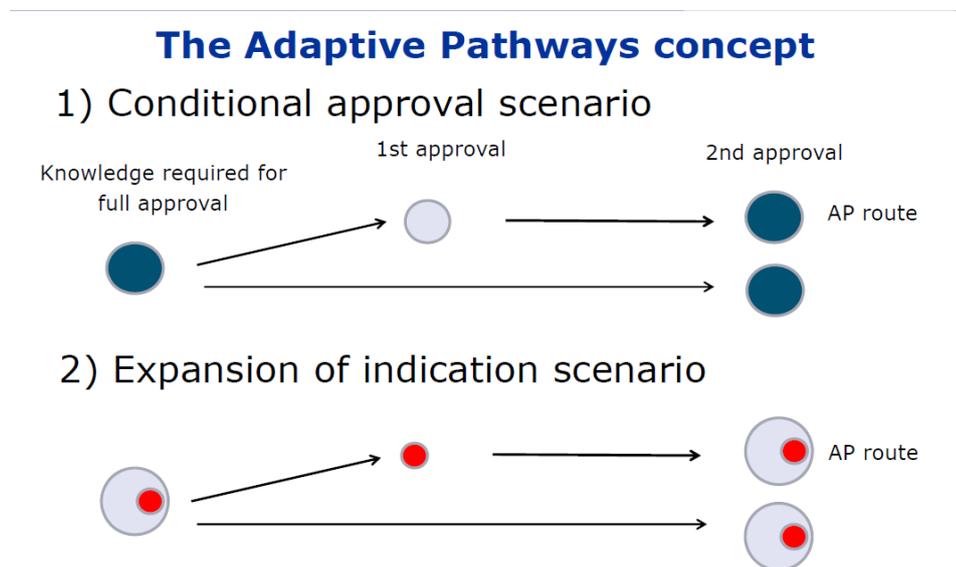
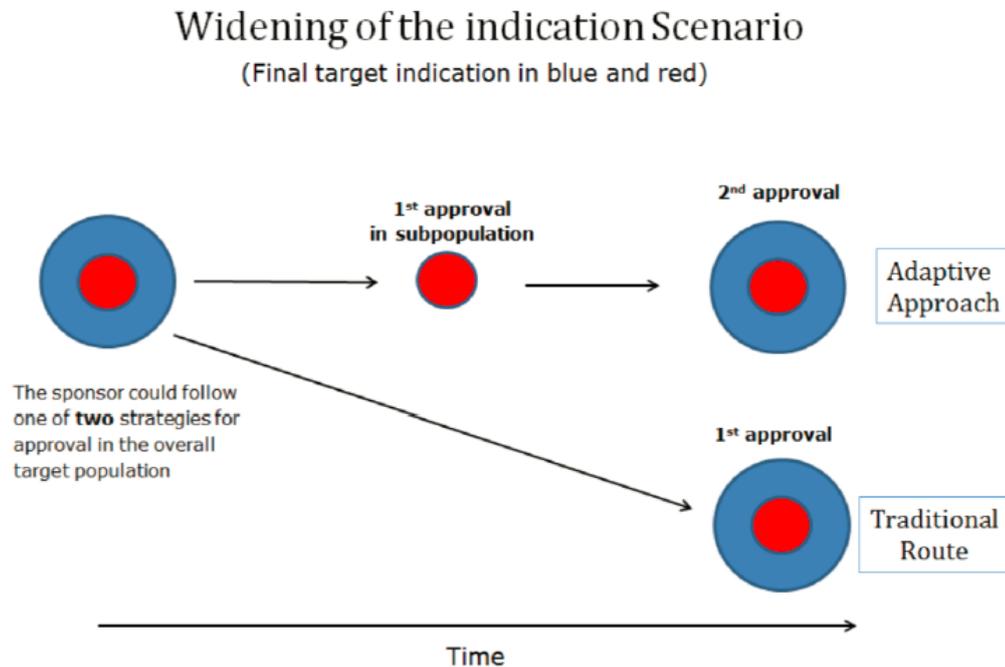


Figure 3-7 Le scénario de l'extension progressive de l'indication thérapeutique [40]



L'approche s'appuie sur les processus réglementaires déjà en place dans le cadre juridique existant de l'UE. Celui-ci inclut [39, 40]:

- Conseils scientifiques;
- Usage compassionnel;
- Le mécanisme d'autorisation conditionnelle (pour les médicaments qui traitent des maladies mettant la vie en danger);
- Les registres de patients et d'autres outils de pharmacovigilance qui permettent la collecte de données réelles et l'élaboration du plan de gestion des risques pour chaque médicament.

L'Adaptive Licensing ne modifie pas les normes pour l'évaluation des avantages et des risques ou l'obligation de démontrer un équilibre bénéfice-risque positif pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché [40].

### **3.2.2.2 Le projet pilote**

L'EMA a mené un projet pilote entre mars 2014 et août 2016 afin d'explorer les implications pratiques du concept des voies adaptables avec les médicaments en cours de développement. Ce projet a fourni un cadre pour le dialogue informel entre les parties prenantes, y compris les patients et les organismes d'évaluation des technologies de la santé, afin d'explorer différentes options dans un environnement «sûr» et d'examiner des questions techniques et scientifiques détaillées basées sur des exemples concrets [38, 41, 42].

L'EMA a reçu 62 demandes et sélectionné 18 propositions pour des réunions en face à face.

À la fin du projet pilote, 6 requérants avaient reçu des conseils parallèles des organismes EMA et HTA et 1 bénéficiait des avis scientifiques de l'EMA.

Les raisons du rejet des demandes dans le projet pilote [42]:

- Les programmes de développement qui ne sont pas rentrés dans le cadre de l'expansion et l'itération
- Les propositions pour des aires thérapeutiques où les traitements existent déjà (aucun besoin médical)
- Les programmes de développement en phase tardive (où les changements du plan de développement ne peuvent plus être effectués).

### **3.2.2.3 Suivi du projet pilote**

L'EMA explorera plus avant le concept des AMM fractionnées dans le cadre d'un conseil scientifique parallèle avec les organismes de HTA, avec l'inclusion d'autres parties prenantes, telles que les patients et les organisations de payeurs.

Un soutien supplémentaire sera offert aux programmes de développement admissibles lors d'une réunion préalable à la soumission préalable à celle prévue par la procédure de consultation scientifique parallèle, permettant aux entreprises de discuter de leurs options et idées avant de rédiger les protocoles qui feront l'objet d'avis scientifiques [41, 42].

Les micro, petites et moyennes entreprises peuvent avoir deux réunions supplémentaires avant la soumission.

Au cours des dernières années, Le concept des AMM fractionnées a suscité un intérêt considérable chez les principales parties prenantes (patients, entreprises pharmaceutiques,

organismes HTA). Bien que certaines parties sont en faveur de ce concept en raison de son potentiel pour améliorer l'accès aux nouveaux médicaments, d'autres ont exprimé des inquiétudes quant à son impact possible sur les preuves standards à fournir pour l'autorisation des médicaments dans l'UE.

Le cœur du débat est notamment la manière dont les données doivent être générées et évaluées pour de nouveaux médicaments et si les objectifs des AMM fractionnées sont effectivement réalisables. En effet, il subsiste une certaine confusion quant à ce que le concept est, sa portée et ses objectifs, et comment il doit être appliqué dans la pratique [42].

#### **3.2.2.4 L'Adapt-smart**

Parallèlement au projet des AMM fractionnées l'EMA, l'initiative Innovative Medicines Initiative (IMI) exécute l'icône ADAPT-SMART, un projet qui étudie le cadre conceptuel qui pourrait être utilisé dans les voies adaptables, y compris les outils et les méthodologies.

L'IMI est une collaboration européenne public-privé regroupant 32 participants pour lesquels EMA est le leader scientifique.

L'EMA a organisé une réunion ADAPT-SMART en septembre 2015, à laquelle ont participé des organisations de patients, des organismes d'évaluation des technologies de la santé (HTA), des organismes de réglementation, des payeurs, des universités et des industriels [38, 42].

**Table 3-4 Comparaison de deux dispositifs : PRIME et Adaptive Pathway [38, 39, 40, 41, 42]**

	<b>PRIME</b>	<b>Adaptive Pathway</b>
<b>Principe</b>	Soutien précoce et amélioré pour les aspects scientifiques et réglementaires en vue d'une évaluation accélérée.	Concept scientifique de développement de médicaments et production de données , qui repose sur le développement ciblé d'un médicament dans une population restreinte de patients comme première étape et la collecte progressive des preuves grâce à des données de la vie réelle (real life evidence) prévues pour compléter les données d'essais cliniques et élargir la population de patients dans laquelle le médicament peut être utilisé.  Niveau de preuve répond non seulement aux exigences des instances de réglementation, mais aussi aux organismes d'évaluation (prix/remboursement)
<b>Médicaments éligibles</b>	Critères d'évaluation accélérée, à savoir les médicaments d'intérêt majeur pour la santé publique et, en particulier du point de vue de l'innovation thérapeutique (besoins médicaux non satisfaits).	Médicaments (besoins médicaux élevés), avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un plan de développement itératif (soit l'expansion progressive de la population cible la réduction progressive d'incertitudes après l'autorisation initiale) ;</li> <li>• Capacité à impliquer / engager les organismes d'évaluation et d'autres parties prenantes;</li> <li>• Utilisation des données du monde réel pour compléter les essais cliniques</li> </ul>

<b>Médicaments non éligibles</b>	<p>Les médicaments qui sont déjà autorisés.</p> <p>Les médicaments qui ne répondent pas à un besoin médical non satisfait</p>	<p>Les médicaments qui ne remplissent pas les critères ci-dessus.</p>
<b>Caractéristiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifie très tôt le potentiel du médicament pour permettre une évaluation accélérée</li> <li>• Nomination précoce du rapporteur,</li> <li>• Soutien scientifique et réglementaire renforcé du SAWP/CHMP, et d'autres comités scientifiques</li> <li>• Point de contact dédié au sein de l'EMA</li> </ul>	<p>Dialogue précoce impliquant tous les acteurs avec des commentaires sur la pertinence d'une collecte de données en utilisant de manière prospective les données du monde réel.</p>
<b>Acteurs impliqués</b>	<p>Expertise multidisciplinaire des instances de réglementation avec possibilité d'impliquer les patients et organismes d'évaluation (en</p>	<p>Expertise multidisciplinaire des organismes de réglementation, organisme d'évaluation (HTA), patients.</p>

	particulier, grâce à l'utilisation de l'avis scientifique en parallèle).	
<b>Engagements après autorisation</b>	Au cas par cas, selon le plan de marché de l'autorisation et le développement suivi	Oui, compte tenu des besoins du monde réel d'acquisition de données
<b>Demande</b>	Envoyer une demande avec justification et démonstration selon lesquelles le médicament répond dans une large mesure aux besoins médicaux non satisfaits. Cf. Annexe	Lettre d'intention requise pour la soumission de la demande d'avis.
<b>Phase de développement appropriée</b>	Au moins "first in man" Au cours du développement, sur la base des preuves cliniques préliminaire (preuve de concept). accès exceptionnellement plus tôt pour les PME et les universités (preuve de principe).	Au moins "first in man" Les premiers stades de développement offrent la meilleure opportunité pour un dialogue constructif et la contribution des instances de réglementation, les organismes d'évaluation et les patients.

### **3.3 Exemples de médicaments autorisés sous les différents dispositifs et outils proposés par l'EMA pour un accès précoce**

#### **3.3.1 Les médicaments autorisés suite à une évaluation accélérée en 2016**

En 2016, sept médicaments ont reçu une recommandation d'autorisation de mise sur le marché suite à une évaluation accélérée [43].

**Table 3-5 Informations sur certains médicaments autorisés suite à l'évaluation accélérée [43, 44]**

Nom du médicament	Industrie pharmaceutique	Indication	Date du début la procédure	Date de l'autorisation
Darzalex	Janssen-Cilag International N.V.	Myélome multiple	1 Octobre 2015 (évaluation accélérée accordée le 24 Septembre 2015)	20 Mai 2016
Kispalyx	Eisai Europe Ltd	Carcinome, cellules rénales	18 Janvier 2016 (évaluation accélérée accordée le 19 Novembre 2015)	25 Août 2016
Cabometyx	Ipsen Pharma	Carcinome, cellules rénales	28 Janvier 2016 (évaluation accélérée accordée le 22 Octobre 2015)	9 Septembre 2016
Empliciti	Bristol-Myers Squibb	Myélome multiple	23 Juillet 2015 (évaluation accélérée accordée le 25 Juin 2015)	11 Mai 2016
Lartruvo	Eli Lilly Nederland B.V.	Sarcome	25 Février 2016 (évaluation accélérée accordée le 28 Janvier 2016)	9 Novembre 2016
Coagadex	Bio Products Laboratory Limited	Déficiences du facteur X	4 23 Juillet 2015 (évaluation accélérée accordée le 26 Mars 2015)	16 Mars 2016
Eplclusa	Gilead Sciences International Ltd	Hépatite C chronique	5 4 Décembre 2015 (évaluation accélérée accordée le 22 Octobre 2015)	6 Juillet 2016

**Figure 3-8** Médicament autorisés sous l'évaluation accélérée en 2016 par aire thérapeutique [43]



**Cancer**

**Darzalex**

for patients with multiple myeloma

**Kisplyx**

for patients with advanced renal cell carcinoma

**Cabometyx**

for patients with advanced renal cell carcinoma

**Empliciti**

for patients with multiple myeloma

**Lartruvo**

for patients with soft tissue sarcoma



**Haematology/  
Haemostaseology**

**Coagadex**

for patients with factor X deficiency



**Infections**

**Epclusa**

for patients with chronic hepatitis C virus infection

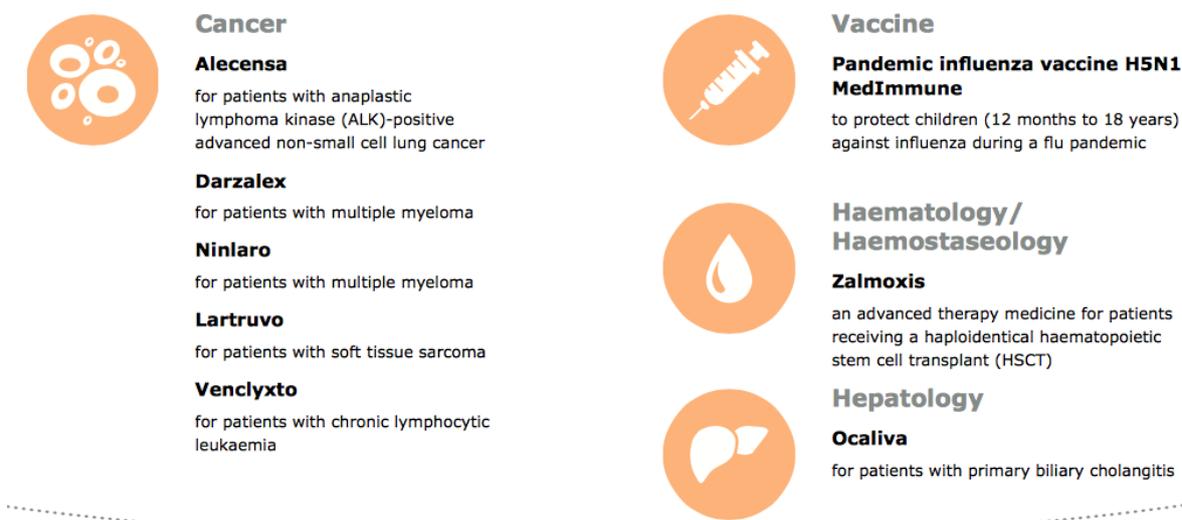
**5.1.1 Les médicaments autorisés sous AMM conditionnelle en 2016**

En 2016, huit médicaments ont reçu une recommandation pour une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, l'une des possibilités dans l'UE de donner aux patients un accès précoce aux nouveaux médicaments. Ces médicaments sont soumis à des obligations spécifiques de post-autorisation visant à obtenir des données complètes sur le médicament [43].

**Table 3-6 Informations sur certains médicaments autorisés sous une AMM conditionnelle [43, 44]**

Nom du médicament	Industrie pharmaceutique	Indication	Date du début la procédure	Date de l'autorisation
Alecensa	Roche Registration Limited	Carcinome poumon non à petites cellules	1 Octobre 2015	16 Février 2017
Darzalex	Janssen-Cilag International N.V.	Myélome multiple	1 Octobre 2015	20 Mai 2016 (AMM standard en Avril 2017)
Ninlaro	Takeda Pharma A/S	Myélome multiple	20 Août 2015 (demande de réexamination le 2 Juin 2016)	21 Novembre 2016
Lartruvo	Eli Lilly Nederland B.V.	Sarcome	25 Février 2016	9 Novembre 2016
Venclyxto	AbbVie Ltd	Leucémie lymphocytaire chronique	4 Décembre 2015	5 Décembre 2016
Pandemic influenza H5N1 MedImmune	MedImmune LLC	Influenza - Grippe	25 Mars 2015	20 Mai 2016
Zalmoxis	MolMed SpA	Tumeurs malignes hématologiques (transplantation cellulaire)	26 Mars 2014	18 Août 2016
Ocaliva	Intercept Pharma Ltd	Cirrhose	25 Juin 2015	12 Décembre 2016

**Figure 3-9 Médicament sous autorisation conditionnelle en 2016 par aire thérapeutique [43]**



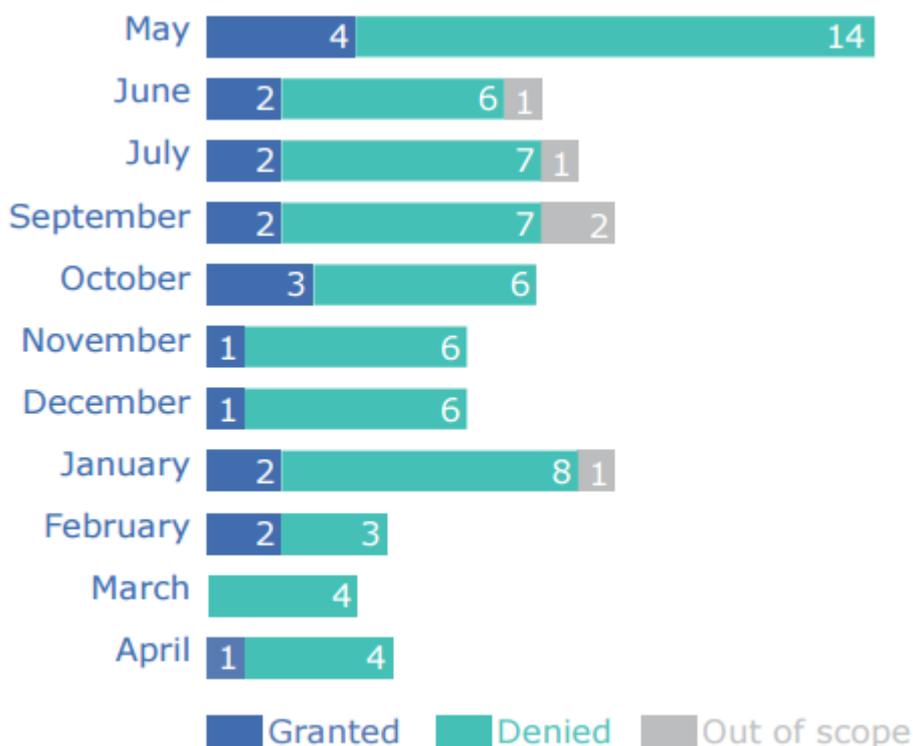
### 5.1.2 Exemple de recommandations de l'EMA pour l'usage compassionnel

**Table 3-7 Opinions d'usage compassionnel [45]**

Nom du médicament	État membre notifiant l'EMA	Industrie pharmaceutique	Date de soumission	Date de l'opinion	Statut
Ledipasvir/Sofosbuvir	Irlande	Gilead Sciences Limited	07/02/2014	20/02/2014	En cours
Daclatasvir	Suède	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	28/08/2013	21/11/2013	En cours
Tamiflu IV (Oseltamivir phosphate)	Finlande	F. Hoffmann-La Roche Ltd.	06/11/2009	20/01/2010	Terminé

### 5.1.3 Les données cumulatives clés de l'éligibilité à PRIME des 12 premiers mois

Figure 3-10 Les demandes traitées entre Avril 2016 et Avril 2017 [35]



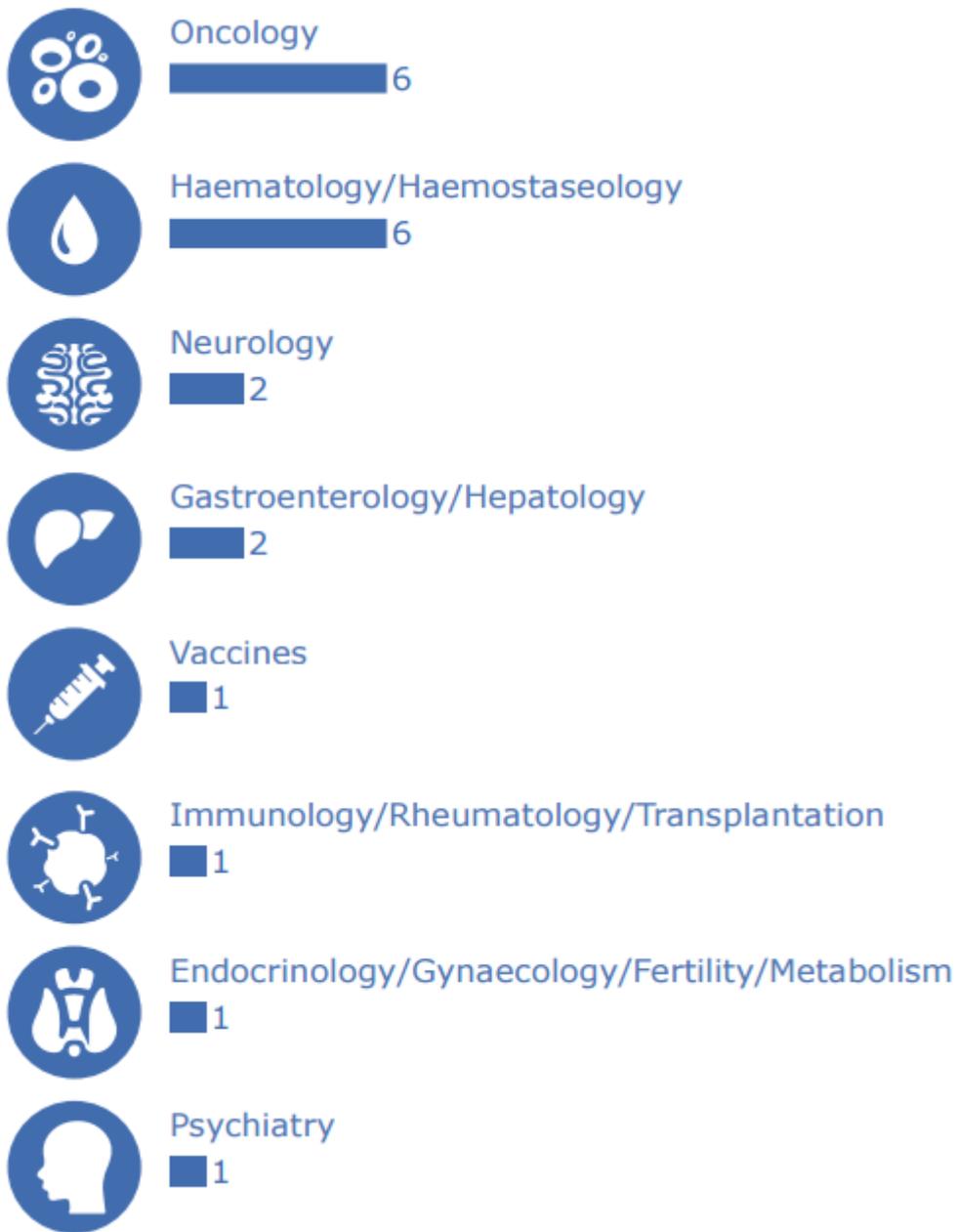
Sur l'ensemble des demandes traitées, seuls 21% ont été accordées, 5% n'entraient pas dans le cadre de PRIME et 74% ont été rejetées entre Avril 2016 et Avril 2017.

Voici la répartition par type de médicaments sur 20 demandes accordées [35] :

- 12 médicaments de thérapie innovante (dont 8 désignés comme médicaments orphelins)
- 5 médicaments de synthèse chimique (dont 3 désignés comme médicaments orphelins)
- 2 médicaments biologiques (dont 1 désigné comme médicament orphelin)
- 1 médicament vaccin

Un tiers de ces médicaments cible une pathologie pour laquelle il n'y a pas de thérapie existante.

Figure 3-11 Les médicaments PRIME par aire thérapeutique [35]



Les 71 demandes ont été rejetées pour différentes raisons [35] :

- Pour 70% des cas, les données n'étaient pas suffisamment robustes
- Pour 40% des cas, la justification de l'avantage thérapeutique était insuffisante
- Pour 20% des cas, la phase de développement était trop avancée

## 6 Conclusion

L'accès aux nouveaux médicaments est un domaine hautement prioritaire de nos jours, tant pour les patients que pour les professionnels de la santé qui recherchent de nouveaux modes de traitement et pour les entreprises qui cherchent à développer de nouveaux produits. Les nouveaux schémas et les voies d'autorisation disponibles en Europe offrent des possibilités pour les médicaments d'atteindre les patients plus rapidement.

L'autorisation précoce de produits prometteurs basée sur des données issues des premières phases de développement est donc déjà possible en Europe, mais aussi dans d'autres régions du monde (USA, Japon, Canada, Australie...).

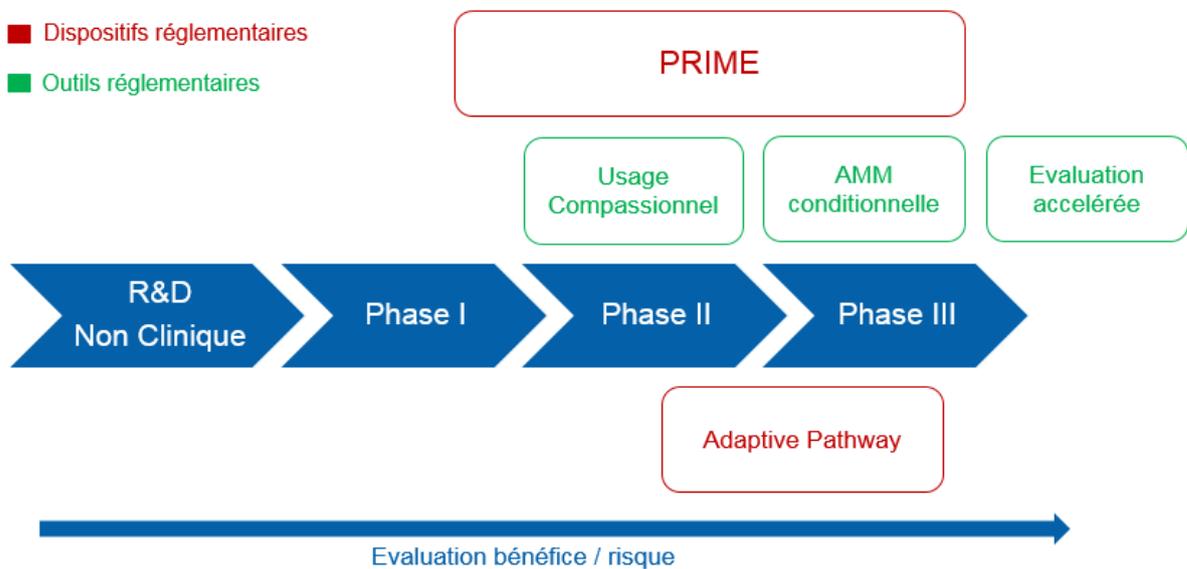
**Table 6-1 Outils et dispositifs réglementaires d'accès rapide aux médicaments par les trois membres de l'ICH [46]**

Caractéristiques	Outils et dispositifs réglementaires		
	EMA (EU)	FDA (US)	PMDA (Japon)
Dialogue à des phases précoces du développement	PRIME Adaptive Pathway	Breakthrough Therapy Fast Track	Forerunner Review Assignment
Enregistrement basé sur moins ou peu de données comparé aux exigences de l'enregistrement standard	Autorisation de mise sur le marché conditionnelle	Accelerated Approval	Approval for: ✓ Oncology drug ✓ Orphan drug Conditional & Time-limited approval for regenerative medicine
Evaluation plus rapide du dossier	Évaluation accélérée	Priority Review	Priority review

Accès plus rapide au marché (efficacité relative/ Analyse coût- efficacité)	Usage compassionnel (limite au marché européen)	Expanded Access (US market)	
--	---	--------------------------------	--

Au cours des 10 dernières années, un certain nombre d'outils réglementaires qui visent à faciliter l'accès plus tôt des patients à des médicaments efficaces et sûrs, ont été mis en place en Europe. Ces outils peuvent être basés sur un dialogue précoce, itératif et continu ou sur des voies d'autorisation de mise sur le marché axées sur les risques. Ces approches axées sur le risque constituent des programmes qui acceptent un degré d'incertitude plus élevé si un médicament présente des résultats d'efficacité très prometteurs et une sécurité acceptable, entraînant le partage de risques entre le régulateur (et le grand public) et le demandeur.

**Figure 6-1 Les différents outils et dispositifs réglementaires en Europe pendant les phases de développement pour un accès précoce en Europe**



Les avantages pour les patients sont nombreux et constituent de véritables incitations pour les industries pharmaceutiques à développer l'innovation.

De plus, l'expérience et la familiarisation à la thérapie des patients et des médecins peuvent également avoir un effet très positif, notamment dans le cadre de l'usage compassionnel. En effet, ces données de la vie réelle constituent des atouts majeurs pour la future évaluation de l'AMM mais également pour l'évaluation de la tarification et l'optimisation des conditions de remboursement qui s'avèrent parfois très longues et laborieuses.

Les données du monde réel recueillies lors de l'accès précoce peuvent donc aider les évaluations de prix et de remboursement en réduisant l'incertitude du payeur sur l'efficacité et l'avantage démontré.

Pourtant, il est légitime de s'interroger et de se demander si ces autorisations anticipées ne sont pas dans certains cas « prématurées », octroyées peut-être parfois au détriment d'une évaluation approfondie et conduisant à de graves problèmes de pharmacovigilance plus tard.

Plusieurs années d'expériences montrent par exemple que les exploitants ne parviennent pas toujours à honorer les engagements post-marketing pour fournir des données manquantes (par exemple dans le cadre des autorisations de mise sur le marché conditionnelles) ce qui peut constituer un véritable problème concernant la sécurité des patients.

L'expérience démontre également que les mécanismes d'accès rapide ne parviennent pas forcément à garantir une meilleure thérapie.

L'évaluation accélérée poserait davantage de problèmes ultérieurs de pharmacovigilance.

Une étude réalisée par des chercheurs aux États-Unis d'Amérique, par exemple, apporte des preuves que les médicaments qui ont été mis sur le marché après des réformes de la réglementation visant à réduire la durée d'évaluation, ont été retirés du marché par la suite plus fréquemment, ou ont fait l'objet de mises en garde importantes pour la sécurité du patient [47, 48].

On sait aussi que les engagements post-AMM ne sont pas toujours respectés. Un rapport de décembre 2015 du Government Accountability Office aux États-Unis a constaté que la FDA ne surveille pas assez le respect des engagements liés aux AMM accélérées [47, 49].

La difficulté de recruter des patients pour des essais cliniques après l'AMM est souvent avancée comme un des principaux obstacles pour l'accomplissement de ces obligations [47].

Il est aussi important de reconnaître que les régulateurs en action conjointe avec les organismes HTA doivent trouver le juste équilibre entre les besoins des patients d'avoir accès aux médicaments plus rapidement et leur mission inhérente de protéger les patients contre les médicaments dangereux / inefficaces.

D'autre part, il faut noter que ces voies d'accès plus rapides ne conduisent pas nécessairement à l'accès aux médicaments pour les patients puisqu'après autorisation de l'autorité compétente, il faut ensuite que la tarification et le remboursement soient évalués par les organismes HTA, constituant une barrière de plus en plus difficile à franchir [47].

De ce fait, le problème, notamment sur les marchés européens, est de savoir si les organismes HTA et autres entités chargées de l'évaluation de la tarification et du remboursement acceptent eux aussi les preuves incomplètes mais prometteuses présentées pour les outils et programmes de l'EMA. Les organismes HTA peuvent hésiter à accepter ces données incomplètes et peuvent demander une collecte supplémentaire de données, ce qui par conséquent augmente le délai de mise sur le marché et annule tout le bénéfice et la raison pour laquelle ces programmes existent. Dans de tels cas, les organismes de réglementation et d'autres approches axées sur les risques, initiés par les organismes de réglementation, peuvent ne pas entraîner l'accès rapide de ces médicaments pour les patients.

Ceci est d'autant plus vrai que les organismes chargés de l'évaluation de la tarification et du remboursement sont spécifiques à chaque pays de l'UE et de ce fait ont leurs propres exigences et réglementations.

Dans le cadre de ces programmes d'accès rapide, les industries pharmaceutiques ont donc tout intérêt à évaluer attentivement le potentiel de remboursement ainsi que la stratégie de tarification et d'accès au marché, ce qui peut être un exercice très difficile...

## 7 Bibliographie

1. Evers PJ. Early access to medicinal products: potential and limits. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014;9(Suppl 1):O24. doi:10.1186/1750-1172-9-S1-O24.
2. Le Courtois. Rendre possible un accès plus précoce au médicament. 2005
3. <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/medicament-de-l-eprouvette-a-la-pharmacie>. Consulté en Avril 2017
4. <http://www.synergielyoncancer.fr/les-enjeux/le-parcours-du-medicament> Consulté en Avril 2017
5. Directive 2001/83/EC : article 26 de la directive 2001/83 / CE,
6. Article L.5121-8 du code de la santé publique
7. <http://www.leem.org/article/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-marche-0> Consulté en Avril 2017
8. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/CTD/CTD\\_triangle.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/CTD_triangle.pdf) Consulté en Mai 2017
9. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000112.jsp&mid=WC0b01ac0580028a43](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000112.jsp&mid=WC0b01ac0580028a43) Consulté en Avril 2017
10. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42) Consulté en Avril 2017
11. Cours A.Dhanani – Octobre 2015 Master AREIPS Lille - Procédure centralisée
12. Règlement n°2309/93/CEE modifiée par le Règlement n°726/2004/CEE
13. [https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised\\_en](https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised_en) Consulté en Avril 2017
14. «Notice to Applicants» volume 2A «Procédures for marketing autorisation et volume 2C «Regulatory guidelines». Consulté le 10 Juin 2017
15. Directive 2004/27/EC
16. [https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures\\_en](https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures_en) Consulté en Avril 2017
17. <http://slideplayer.fr/slide/9679277/> : Autorisation de mise sur le marché, p.10 Consulté en Juillet 2017
18. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000856.jsp&mid=WC0b01ac0580b18c78](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000856.jsp&mid=WC0b01ac0580b18c78) Support for Early Access – EMA Consulté en Avril 2017
19. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000955.jsp&mid=WC0b01ac05809f843a](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000955.jsp&mid=WC0b01ac05809f843a) Accelerated assessment - EMA Consulté en Avril 2017 (section 3.1)

20. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004
21. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000925.jsp&mid=WC0b01ac05809f843b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp&mid=WC0b01ac05809f843b) Conditional marketing authorisation-EMA Consulté en Mai 2017
22. Conditional marketing authorisation Report on ten years of experience at the European Medicines Agency:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf) Consulté en Mars 2017
23. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004
24. 10-year report highlights  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2017/01/WC500219993.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/01/WC500219993.pdf) Consulté en Avril 2017
25. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000293.jsp&mid=WC0b01ac05809f843c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&mid=WC0b01ac05809f843c) Compassionate use – EMA Consulté en Mai 2017
26. Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) no 726/2004
27. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/01/WC500069898.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069898.pdf) Q&A on the compassionate use of medicines in the European Union - Consulté en Mars 2017
28. Balasubramanian, G., Morampudi, S., Chhabra, P., Gowda, A., & Zomorodi, B. (2016). An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states. *Intractable & Rare Diseases Research*, 5(4), 244–254.  
<http://doi.org/10.5582/irdr.2016.01054>
29. European perspective : results of survey on early access schemes / compassionate use of new medicines, AstraZeneca
30. Early Access Programmes (EAPs): review of European system (Urbinati D1, Masetti L1, Toumi M2 1Creativ-Ceutical, Luxembourg, Luxembourg; 2University of Lyon 1, Lyon, France)
31. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439) PRIME: priority medicines – EMA Consulté en Mars 2017
32. Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority MEDicines (PRIME), Consulté en Mars 2017
33. EMA, European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme, Consulté en Mars 2017

34. Launch of PRIME – Paving the way for promising medicines for patients, Consulté en Mars 2017
35. PRIME: The first 12 months  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2017/05/WC500228002.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/05/WC500228002.pdf) Consulté en Mars 2017
36. Recommendations on eligibility to PRIME scheme  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annex\\_to\\_CHMP\\_highlights/2017/10/WC500236849.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_CHMP_highlights/2017/10/WC500236849.pdf) Consulté en Octobre 2017
37. PRIME at glance – Factsheet  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2016/03/WC500202670.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2016/03/WC500202670.pdf) Consulté en Mars 2017
38. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000601.jsp&mid=WC0b01ac05807d58ce](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp&mid=WC0b01ac05807d58ce) Adaptive pathways – EMA Consulté en Juin 2017
39. Guidance for companies considering the adaptive pathways approach  
[http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500196726](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500196726) Consulté en Juin 2017
40. Cours A.Dhanani – Février 2016 Master AREIPS Lille Réflexions sur le concept «Adaptive Licensing / Pathway» - «extrait de H-G Eichler –EMA»
41. Final report on the adaptive pathways pilot  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf) Consulté en Juin 2017
42. Pilot project on adaptive licensing  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf) Consulté en Juin 2017
43. Human medicines Highlights 2016  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/01/WC500219736.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/01/WC500219736.pdf) Consulté en Septembre 2017
44. EPAR  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) Consulté en Septembre 2017
45. Compassionate use opinions  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000293.jsp&mid=WC0b01ac05809f843c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&mid=WC0b01ac05809f843c) Consulté en Juillet 2017
46. DIA 2015 Marketing Authorizations for Earlier Patient Access: Regulatory Challenges in Japan <https://www.pmda.go.jp/files/000206919.pdf> Consulté en Juin 2017
47. Conférence-débat « AMM “fractionnées” : les projets imprudents de l’agence européenne du médicament » - Prescrire [http://www.prescrire.org/Docu/DownloadDocu/PDFs/PiluleOr2016\\_SantosQuintano.pdf](http://www.prescrire.org/Docu/DownloadDocu/PDFs/PiluleOr2016_SantosQuintano.pdf) Consulté en Juin 2017

48. Frank C et al. “Era of faster FDA Approval has also seen increased blackbox warning and market withdrawals” Health Affairs 2014; 33(8): 1453-1459.
49. US Government Accountability Office “FDA expedited many applications, but data for postapproval oversight need improvement”. GAO- 16-192 December 15, 2015 <http://www.gao.gov/assets/680/674183.pdf>

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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 d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*