HAL
open science

Défis et opportunités d'une stratégie d'enregistrement international d'une nouvelle thérapie orale dans le myélome multiple

Clément Provansal

To cite this version:

Clément Provansal. Défis et opportunités d'une stratégie d'enregistrement international d'une nouvelle thérapie orale dans le myélome multiple. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01888406

HAL Id: dumas-01888406

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01888406v1

Submitted on 5 Oct 2018

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.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 4 OCTOBRE 2018

PAR

Mr. Clément PROVANSAL

Né le 6 AVRIL 1991 à MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

DÉFIS ET OPPORTUNITÉS D'UNE STRATÉGIE D'ENREGISTREMENT INTERNATIONAL D'UNE NOUVELLE THÉRAPIE ORALE DANS LE MYÉLOME MULTIPLE

JURY :

Président : Dr. Joseph CICCOLINI

Membres : Dr. Véronique ANDRIEU
Dr. Raphaëlle FANCIULLINO
Dr. Tiffanie STURLA

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

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

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, 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
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

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.	
THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS	
ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

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-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
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 Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
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	M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	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

MAITRES DE CONFERENCES	
BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. 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. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.	
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER	
CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS	
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES	
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.	
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

Au Docteur Véronique Andrieu, je vous suis sincèrement reconnaissant d'avoir accepté de diriger ce travail, et pour avoir tant œuvré dans notre formation en filière industrie. Les connaissances et expériences partagées me permettent encore aujourd'hui de mieux appréhender mon métier et de pleinement évoluer.

Au Docteur Joseph Ciccolini, je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Au Docteur Raphaelle Fanciullino, je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à ce jury de thèse et pour le vif intérêt que vous portez sur le sujet que je défends.

Au Docteur Tiffanie Sturla, je suis ravi de pouvoir te compter en ce jour. Présence d'autant plus symbolique car c'est en partie avec toi que ce cycle d'étude de pharmacie a débuté. La boucle est bouclée ☺

A Olivier Saslawski et Amira Akchiche pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ma première expérience en industrie. A Patrick Maury et Anne Samsonoff, Chiara Cefalà ainsi que toute l'équipe CTA-coordination.

A Constantinos Ziogas, Hélène Casaert et Marie-Hélène Pinheiro ainsi que toute l'équipe du SME-office à l'EMA pour m'avoir tant appris et permis de voir les merveilleuses facettes que notre métier a à offrir. Le partage d'une même passion sur l'innovation pharmaceutique, la santé publique et une croyance commune en l'Europe (surtout en ces temps difficiles) m'a énormément nourri pendant tout ce temps passé parmi vous. Au plaisir de retravailler avec vous, dès que possible.

A mes parents,
A qui je serai toujours reconnaissant de m'avoir laissé toute la liberté d'entreprendre ce que je voulais. Je n'aurais probablement pas pu réussir sans votre soutien indéfectible et votre confiance. Votre disponibilité, vos conseils précieux m'ont souvent bien éclairé, vous qui avez toujours su me dire ce dont j'avais besoin d'entendre (même si cela était parfois dur à admettre). C'est une réelle chance que de vous avoir.

A mes sœurs et mon frère, Mathilde, Lucile et Matthieu,
Cela aurait été bien triste et monotone si je n'avais pas pu vous compter tous les 3 autour de moi. Je suis fier de vous savoir comme ma fratrie. En espérant que mes caprices de star

(souvenir de P1) vous resteront agréable pour le reste de vos vies (n'est-ce pas Matthieu). Merci pour votre patience et d'être toujours présent pour m'entourer, malgré la distance qui existe désormais et nous tiens éloignés « *physiquement* », mais nous rend en même temps plus proche. En souvenir de tous les moments de notre enfance, et aux nombreux autres à venir qui seront tout aussi fabuleux ☺

A mes grands parents,
Merci d'être présent et d'avoir toujours su vous intéresser et considérer de manière différente chacun de vos petits enfants. Les moments passés avec vous et les visites sont de vrai moments de plaisir et que j'apprécie (désormais malheureusement plus occasionnels).

A MPP, Béatrice, Mirko, Moritz (pour avoir pointé le bout de ton nez juste à temps pour être noté), Mathieu, et à toute ma famille, mes tantes et oncles, cousins et cousines. Merci pour votre soutient de près ou de loin et les moments passés ensembles.

A Mary-Lou, ma Lou adorée. Quand j'y pense, que ton redoublement en terminale a été une bonne chose, nous ne connaitrions probablement pas à l'heure actuelle. Je ne sais même pas par où commencer tellement nous en avons des souvenirs : que ce soit toi dans le car ne comprenant rien face à *D.* te prenant pour « *Martinelli* », ou encore toi en pyjama près de la rivière effectuant un de tes nombreux gages à Glasgow (…) plus j'écris et plus ces moments me reviennent … et plus je ri tellement il y en a. Merci tout simplement d'exister et d'être rentrée dans ma vie quand nous en avions mutuellement le plus besoin. Ne change en rien la merveilleuse personne que tu es, gentille (trop) et généreuse.

A mon Quadri:
A Najah (Neu) qui aurait pu penser que nos caractères si différents puissent être si compatibles. Et puis finalement ta franchise explosive nous en a donné des magnifiques moments. A ma partenaire de voyage, je me languis que nous repartions sur les routes, explorer ensemble et faire les 400 coups. Que de merveilleux souvenirs avec toi, mais également tant *d'épreuves* traversées ensemble. Les choses sont bien faites quand même, si c'était à refaire, je re-signerais avec toi (même les moins faciles).

Mylène, mon binôme, pour avoir été le meilleur partenaire dont j'aurais pu rêver. Au risque de me répéter, je souhaiterais redire à quel point cette décision de m'associer avec toi fût la

bonne, je n'en serais pas là aujourd'hui. Tu es cette personne avec un amour inconditionnel de la vie, et ce ne fût que des moments de bonheur passés avec toi.

A Daisy, une pluie de souvenirs me reviennent en cet instant, mais je crois que je me dois de remercier également M. pour ces plats fabuleux qui nous attendaient au retour des soirées. Malgré les déménagements des uns et des autres, je suis ravi que l'on arrive à rester connecté.

A tous mes autres amis d'enfance, ceux qui m'ont vu grandir et qui sont toujours là après tout ce temps (Camille. S, Andréa, Charlotte. A, Léo, Maddy) et aux copains de la fac pour tous les moments partagés: Anaïs, Alice, Yohan, Jerem, Marc, Hugo, Manon, Pauline, Charlotte. R, Maelle, Souad.

A Myriam et Imein, pour ces temps parisiens passés ensembles. Et une mention spéciale pour Imein car ce travail a débuté avec toi.

A Joanna, Sylvère et Isa devenu tous les 3 mes mentors absolu. Merci de m'avoir clairement montré le travaille dans l'industrie pharmaceutique. Je suis heureux de vous savoir toujours auprès de moi à Londres et vous comptez désormais comme de fidèles amis. Ne perdez en aucun cas votre folie, je garde toujours l'espoir d'avoir le plaisir de retravailler avec vous.

Au Master DEIM, et notamment Éléonore, Sixtine, Tram, Marjolaine, et Antoine.

A Noellie, parce que se lancer dans une nouvelle vie à Londres n'aurait pas pu fonctionner sans le *repère* que tu es devenu.

To all my EMAzing friends from the October 2016 intake. This experience is about to remain as one of the best in my entire life. Thank you all for your craziness and sharing the same professional and personal vision of life than mine : Julia (wish you were here in my panel), Adam, Léa, Cristina, Edoardo, MF, Lucia, Sonia, Elena, Nadia. And last but not least, Rebecca, Jeanne and Niamh (the thesis « lucky charm ») for your constant support over the last months and because this work would still be ongoing otherwise.

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.

Sommaire

Sommaire 12

Liste des abréviations 14

Introduction 16

1. Le myélome multiple et sa prise en charge : rappels physiologiques préliminaires et physiopathologie 18

1.1 Hématopoïèse 18

1.1.1 Définition 18

1.2 La lymphopoïèse B : lymphocytes B, plasmocytes et immunoglobulines 19

1.2.1 Lymphopoïèse B 19

1.2.1.1 Maturation des lymphocytes B 19

1.2.1.2 Les lymphocytes périphériques 19

1.2.1.3 Valeurs normales chez l'adulte 19

1.2.2 Fonctions des lymphocytes B 20

1.2.3 Les immunoglobulines 20

1.2.3.1 Origine 20

1.2.3.2 Structure de base 21

1.2.3.3 Les sites actifs 21

1.3 Physiopathologie du myélome multiple 22

1.3.1 Physiopathologie 22

1.3.1.1 Le développement du myélome multiple 22

1.3.1.2 La prolifération monoclonale plasmocytaire 22

1.3.1.3 Symptômes 23

1.3.1.4 Les formes cliniques 24

1.4 Diagnostic du myélome multiple 26

1.4.1 Diagnostic positif 26

1.4.1.1 Signes cliniques 26

1.4.1.2 Signes biologiques 26

1.4.1.3 Signes radiologiques 28

1.4.2 Diagnostic différentiel 28

1.5 Prise en charge du myélome multiple 29

1.5.1 Détails des médicaments courants utilisés dans la stratégie thérapeutique 32

1.5.2 Quelques produits récemment approuvés et en développement 37

1.5.2.1 Inhibiteurs du protéasome 37

1.5.2.2 Anticorps monoclonaux 37

1.5.2.3 Autres options émergentes en développement 38

1.6 Conclusion 38

2. Épidémiologie 39

2.1 Épidémiologie mondiale 39

2.1.1 Épidémiologie mondiale descriptive 39

2.1.2 Comparaison de l'épidémiologie du myélome multiple chez des ethnies différentes 40

2.2 Distribution géographique 41

2.2.1 Europe 41

2.2.1.1 France 42

2.2.2 Amérique du Nord 44

2.2.2.1 États-Unis 44

2.2.2.2 Canada 45

2.2.3 Amérique Latine 45

2.2.4 Océanie : Australie 46

2.2.5 Asie – Japon 46

2.3 Facteurs de risque **47**
2.3.1 Âge 47
2.3.2 Sexe 47
2.3.3 Ethnicité 47
2.3.4 Antécédents familiaux de MM 48
2.3.5 Obésité 48
2.3.6 Antécédents de MGUS ou de plasmocytome solitaire 48
2.3.7 Facteurs de risques possibles 48
2.4 Conclusion **48**

3. Réflexion sur la stratégie de développement et d'enregistrement internationale **49**
3.1 Un nouveau médicament dans le myélome multiple **49**
3.2 Plan réglementaire de développement **50**
3.2.1 Soutient et opportunités réglementaires en amont de l'enregistrement 52
3.2.1.1 Programmes accélérés 53
3.2.1.2 Désignation du statut orphelin 55
3.2.1.3 Plan d'investigation pédiatrique 62
3.2.1.4 Développement clinique 63
3.2.2 Stratégie d'enregistrement internationale 68
3.2.2.1 Première vague d'enregistrement 69
3.2.2.2 Deuxième vague d'enregistrement 78
3.2.2.3 Autres pays 81
3.3 Conclusion **83**

Conclusion générale **84**

Liste des figures **86**

Liste des tableaux **87**

Bibliographie **88**

Liste des abréviations

ACPM : *Advisory committee on prescription medicines*

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANVISA : *Agencia National de Vigilancia Sanitaria*

ASEAN : *Association of southeast asian nations* ou Association des nations de l'asie du sud-est

ATMP : *Advanced therapy medicinal products* ou médicament de thérapie innovante

BPCA : *Best pharmaceuticals for children act*

CDER : *Center for drug evaluation and research*

CHMP : *Committee for medicinal products for human use*

CMC : *Chemistry and manufacturing controls*

COMP : *Committee for oprhan medicinal products*

CPP : Certificat de produit pharmaceutique

CTA : *Clinical trial application*

CTFG : *Clinical trial facilitation group*

DCP : *Decentralized procedure* ou procédure décentralisée

DGPSA : Direction générale des produits de santé et des aliments

EMA : *European medicines agency*

EOP1 : *End of Phase I meeting*

EOP2 : *End of Phase II meeting*

EPS : Électrophorèse des protéines sériques

EPU : Électrophorèse des protéines urinaires

EEU : *Eurasian economic union* ou Union économique eurasienne

EMA : *European Medicines Agency*

EUnetHTA : *European network for health technology assessment*

FDA : *Food and Drug Administration*

HTA : *Health technology assessment*

HDAC : Histone désacétylase

ICH : International council for harmonization

Ig : Immunoglobuline

IND Application : *Investigational new drug application*

IRM : Imagerie en résonance magnétique

IV : Intraveineuse

J-NDA : *Japanese new drug application*

MCC : Conseil de contrôle des médicaments

MGUS : *Monoclonal gammopathy of undetermined significance* ou gammapathie monoclonale de signification indéterminée

MHLW : *Ministry of health labor and welfare*

MM : Myélome multiple

MRP : *Mutual recognition procedure* ou procédure de reconnaissance mutuelle

NDA : *New drug application*

NOC : *Notice of compliance*

OMS : Organisation mondiale de la santé

OOPD : *Office of orphan products development*

PAL : *Pharmaceutical affairs law*

PC : Procédure Centralisée

PDCO : *Paediatric committee*

PIP : Plan d'investigation pédiatrique

PMDA : *Pharmaceuticals and medical devices agency*

PME : Petites et moyennes entreprises

PRAC : *Pharmacovigilance risk assessment committee*

PREA : *Pediatric research equity act*

PRIME : *Priority medicines*

R&D : Recherche et développement

RMP : *Regulatory project manager*

SAWP : *Scientific advice working party*

SME : *Small and medium-sized enterprises*

TGA : *Therapeutic goods administration*

TPE : Très petites entreprises

TPP : *Target product profile*

UE : Union européenne

US/USA : *United states of america*

VHP : *Voluntary harmonization procedure*

VS : vitesse de sédimentation

Introduction

Le myélome multiple (MM), également appelé cancer de la moelle osseuse ou encore maladie de Kahler, est une hémopathie maligne de la moelle osseuse caractérisée par la multiplication de plasmocytes anormaux qui envahissent la moelle osseuse responsable de conséquences diverses apparaissant en cascades telles que la production de cellules sanguines moindre, une destruction osseuse, un affaiblissement du système immunitaire ou encore une insuffisance rénale qui peuvent évoluer jusqu'au décès.

En 2012, on estimait à 210 000 le nombre de patients souffrant de MM dans le monde, dont la majorité était âgée de plus de 65 ans. Le taux de survie à 5 ans est proche des 50%, et est environ de 30% à 10 ans.

L'arsenal thérapeutique existant présente des limites. Récemment, de nouveaux traitements et/ou schémas thérapeutiques plus actifs ont permis un allongement de la durée des périodes de rémission, de survie et une amélioration de la qualité de vie des patients. Néanmoins le MM demeure, à ce jour, une pathologie incurable et de nombreux patients se retrouvent *in fine* en échec thérapeutique.

La qualité de vie est ainsi diminuée significativement et ceci est d'autant plus vrai pour ceux qui se retrouvent dans une impasse thérapeutique. Outre les comorbidités engendrées par une pathologie non maitrisée, la maladie a de nombreuses conséquences sur la vie sociale et professionnelle, et a également un impact psychologique fort.

Le développement de nouvelles thérapies innovantes (ex : nouvelles formes pharmaceutiques, nouveaux modes d'action) ciblant cette pathologie rare, apparait aujourd'hui nécessaire afin d'offrir de nouvelles alternatives notamment pour les patients souffrant d'un MM réfractaire et/ou en rechute. Actuellement de nombreux traitements sont en développement en phases pré-clinique et clinique. Aussi, j'ai souhaité m'intéresser aux opportunités de développer une nouvelle thérapie orale dans le MM en dressant une stratégie internationale de développement et de mise sur le marché, également par l'identification d'éléments additionnels permettant de soutenir un tel projet, en tentant de répondre aux questions suivantes :

- Quels sont les facteurs à prendre en compte dans cette stratégie et quels sont les acteurs impliqués ?

- Dans le contexte économique actuel, quels sont les arguments en faveur d'un nouveau traitement de ce type sur les marchés dans le monde ?

Ce rapport dresse un état des lieux sur les caractéristiques et la physiopathologie du MM, ainsi qu'une revue de l'épidémiologie, éléments essentiels à l'élaboration préliminaire d'une stratégie. Puis les différents paramètres à considérer en amont du développement sont détaillés en termes de réglementation, permettant ainsi de répondre aux nouveaux besoins.

Enfin, je proposerai une stratégie d'enregistrement dans les pays industrialisés, et les opportunités possibles dans les pays en développement. Afin d'illustrer notre propos concrètement, nous avons choisi le cas d'un développeur européen d'un nouveau traitement par voie orale, première entité chimique d'une nouvelle classe thérapeutique (développé actuellement par le laboratoire américain Cleave Bioscience).

1. Le myélome multiple et sa prise en charge : rappels physiologiques préliminaires et physiopathologie

1.1 Hématopoïèse

1.1.1 Définition

L'hématopoïèse (**Figure 1**) correspond à l'ensemble des mécanismes qui assurent la production continue et régulée des cellules sanguines : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

L'hématopoïèse est donc *in fine* l'association de la myélopoïèse et de la lymphopoïèse qui sont définies comme suit :

- myélopoïèse : ensemble des étapes permettant la production et la différenciation des érythrocytes, polynucléaires et monocytes.
- lymphopoïèse : ensemble des étapes permettant la production et la différenciation des lymphocytes.

Les cellules sanguines n'ont pas de capacité de prolifération et ont une durée de vie limitée. Cette activité considérable de production est assurée par une petite population de cellules de la moelle osseuse appelées cellules souches hématopoïétiques [1].

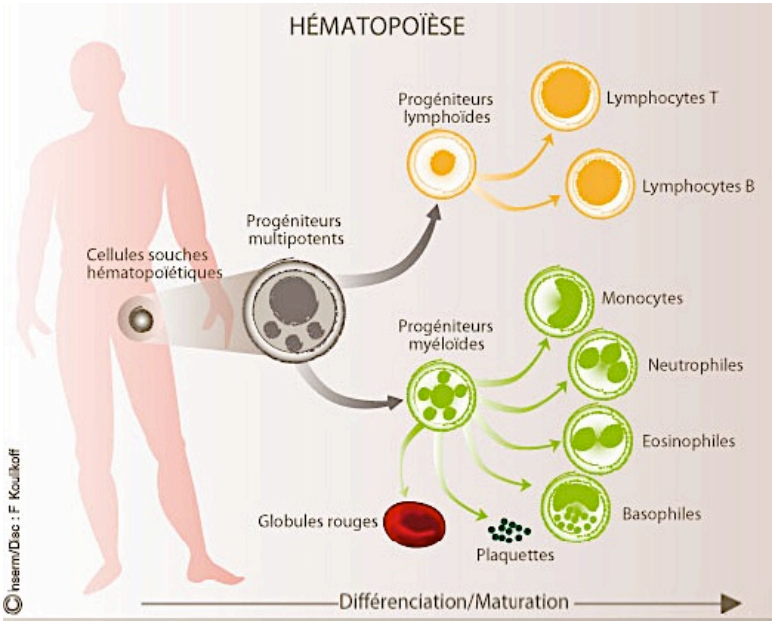

Figure 1. Hématopoïèse : cascade de différenciation [2]

1.2 La lymphopoïèse B : lymphocytes B, plasmocytes et immunoglobulines

Il s'agit de la production, la différenciation dans la moelle osseuse et la mise en circulation des lymphocytes B [3].

1.2.1 Lymphopoïèse B

1.2.1.1 Maturation des lymphocytes B

Elle est associée à des modifications des caractéristiques des cellules B. Ces dernières migrent du site précurseur, la moelle osseuse, vers les organes lymphoïdes périphériques, sièges de la réponse immunitaire dépendante de l'antigène (immunité humorale) [3].

1.2.1.2 Les lymphocytes périphériques

Dans les organes lymphoïdes périphériques (tels que la rate, les ganglions lymphatiques) plusieurs populations de lymphocytes B peuvent être identifiées en fonction de leur rencontre ou non avec un antigène suivant leur niveau de maturation (**Figure 2**) :

- les lymphocytes B naïfs n'ayant pas encore rencontré l'antigène
- les lymphocytes B ayant rencontré l'antigène
- les lymphocytes B mémoires : ces lymphocytes mémoires vont par la suite se transformer en plasmocytes qui eux-mêmes vont sécréter des immunoglobulines spécifiques

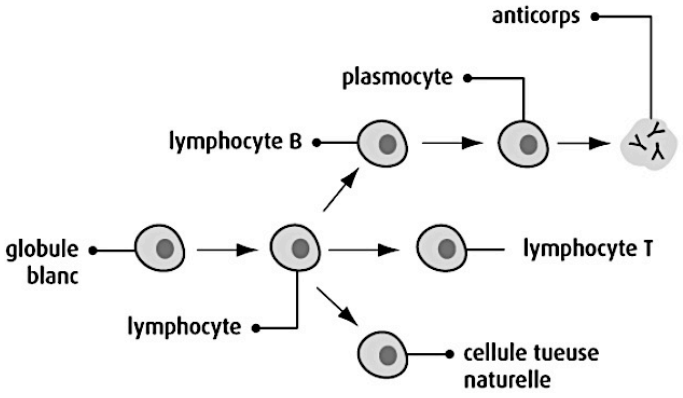

Figure 2. Lymphocytes périphériques et développement du plasmocyte [4]

1.2.1.3 Valeurs normales chez l'adulte

Lymphocytes totaux : 1 à 4 G/l (30% des globules blancs)

Lymphocytes B : 10 à 15% des lymphocytes [5]

1.2.2 Fonctions des lymphocytes B

Les lymphocytes B sont très importants pour la défense de l'organisme contre les agressions extérieures et notamment la défense contre les infections bactériennes. Ce sont les effecteurs de l'immunité à médiation humorale [3].

Quatre fonctions principales sont retrouvées :

(1) Fonction de **reconnaissance** : les lymphocytes B sont chargés de la reconnaissance des antigènes c'est-à-dire n'importe quelle protéine étrangère à l'organisme et représentant le « *non-soi* ».
(2) Fonction de **présentation** : après dégradation des antigènes en peptides, les lymphocytes B agiront comme cellules présentatrices d'antigène.
(3) Fonction de **destruction** : les lymphocytes B se transforment en plasmocytes qui synthétisent et sécrètent des anticorps (ou immunoglobulines Ig). Les plasmocytes sont les cellules qui sont le support de l'immunité humorale. Les anticorps ainsi produits par les plasmocytes vont alors pouvoir neutraliser toute substance étrangère à l'organisme.
(4) Fonction de **mémoire immunologique** : la cellule-mémoire est gardienne de l'immunité. Cela veut dire que l'organisme se rappelle les agressions antérieures et peut, ainsi, y faire face de façon plus efficace.

1.2.3 Les immunoglobulines

Un anticorps ou une immunoglobuline (Ig) est une glycoprotéine complexe permettant au système immunitaire de détecter et de neutraliser les agents pathogènes comme les bactéries et les virus [3].

1.2.3.1 Origine

Comme nous l'avons vu précédemment, les immunoglobulines sont sécrétées par les plasmocytes et reconnaissent des antigènes de manière spécifique. Elles existent sous 2 formes [3]:

- solubles, dosables dans le sang, synthétisées par les plasmocytes
- non solubles, non dosables dans le sang, représentées par un récepteur situé à la surface des lymphocytes.

1.2.3.2 Structure de base

La structure des immunoglobulines associe plusieurs chaines de protéines qui sont caractérisées par leur poids moléculaire. Chaque molécule d'immunoglobuline comprend (**Figure 3**) :

- 2 chaînes lourdes (H pour *Heavy*) de 50 kDa qui comprennent un domaine variable (VH1) et 3 ou 4 domaines constants (CH1, CH2, CH3, CH4)
- 2 chaînes légères (L pour *Light*) de 25 kDa qui sont composées d'un domaine variable (VL) et d'un seul domaine constant (CL)

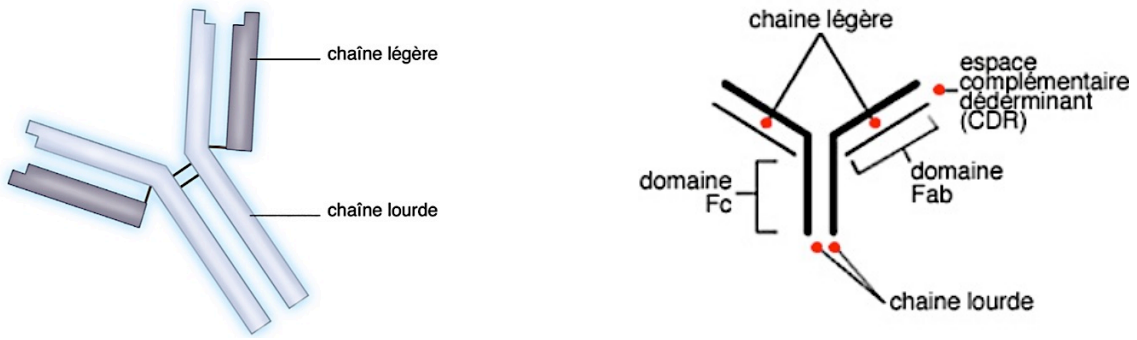

Figure 3. Structure des Immunoglobulines [3] [6]

Il existe 2 classes de chaînes légères (kappa et lambda) et 5 classes de chaînes lourdes, ou isotypes. Les isotypes sont des formes différentes d'une même molécule, présentes chez tous les individus d'une même espèce.
Ainsi, nous pouvons définir différents types d'immunoglobulines : IgM, IgD, IgG, IgA et IgE

1.2.3.3 Les sites actifs

Chaque Ig prend pour cible un antigène précis et détruit l'intrus qui le porte grâce à la spécificité de son site actif (**Figure 4**).

L'extrémité Fab ou site de reconnaissance de l'antigène – *Fragment antibody* – est composée d'un fragment de chaîne légère (VL) et d'une partie de la chaîne lourde (VH). Sur ce fragment se trouve le site chargé de la reconnaissance des antigènes.
L'extrémité Fc ou extrémité effectrice – *Fragment cristallisable* – est le support des fonctions effectrices des Ig. Il faut noter que la partie C terminale des chaînes lourdes (CH3) est constante pour chaque classe d'Ig [3].

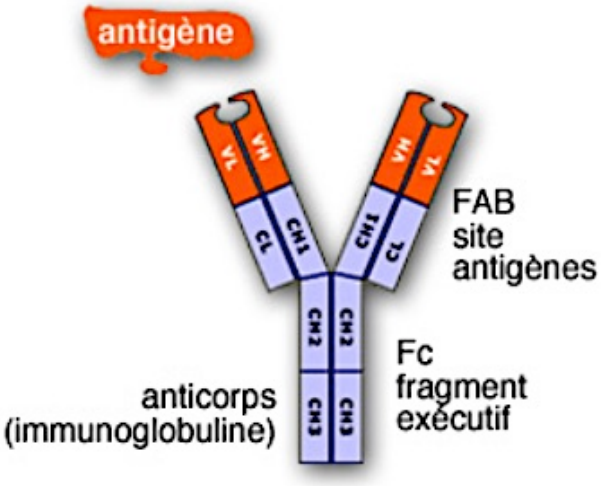

Figure 4. Structure et sites actifs d'une immunoglobuline [3]

1.3 Physiopathologie du myélome multiple

Le MM est un syndrome lymphoprolifératif correspondant à une sous classe d'hémopathies malignes. Aussi appelé cancer de la moelle osseuse ou encore maladie de Kahler, il se caractérise par la prolifération médullaire monoclonale lymphoïde B à expression plasmocytaire [6].

1.3.1 Physiopathologie

1.3.1.1 Le développement du myélome multiple

Le myélome est le type le plus courant de prolifération plasmocytaire maligne. Le myélome est dit multiple car plusieurs os sont touchés. Les plasmocytes anormaux, aussi appelés cellules myélomateuses, peuvent être retrouvés à l'intérieur de tous les os du corps, et forment des tumeurs appelées plasmocytomes [6].

1.3.1.2 La prolifération monoclonale plasmocytaire

A la suite d'évènements inconnus (mutation), un plasmocyte devient anormal et ne tient plus compte de l'environnement et des signaux de l'organisme censés contrôler son développement et son fonctionnement. Il se met alors à se multiplier de façon incontrôlée et cette prolifération envahit la moelle aux dépens des autres cellules et de l'os qui l'entourent.

Les cellules malignes issues de cette prolifération du plasmocyte malade sont des clones qui continuent à faire ce pourquoi elles sont programmées, c'est-à-dire fabriquer un anticorps. Elles produisent donc toutes le même anticorps ou son fragment, spécifique du plasmocyte à l'origine du myélome, appelé aussi protéine monoclonale ou para protéine. La conséquence est une surabondance de ces immunoglobulines non opérationnelles dans la défense contre des substances étrangères. Dans certains cas les plasmocytes malades ne fabriquent pas d'anticorps du tout.

Ces cellules myélomateuses sont très agressives envers les structures osseuses et la moelle environnante. Elles produisent aussi des molécules aidant à la création de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogénèse), et stimulent les ostéoclastes qui détruisent l'os.
Le tout conduit à une pérennisation de leur activité, à la survie des cellules malades et à une augmentation des destructions osseuses.

Le nombre croissant de cellules myélomateuses risque de [7]:

- supplanter les globules normaux dans la moelle osseuse et les empêcher de bien faire leur travail, occasionnant fatigue et infections
- se propager à la partie solide de l'os, provoquant des douleurs osseuses, des fractures, des tassements vertébraux, des trous dans les os (lacunes)
- rompre l'équilibre de certains minéraux dans l'organisme comme le calcium et nuire au bon fonctionnement d'autres organes, par exemple les reins.

La cellule souche proliférante du myélome multiple : elle dériverait d'un précurseur des lymphocytes B qui n'exprimerait pas encore les marqueurs de la cellule myélomateuse.

1.3.1.3 Symptômes

Dans la plupart des cas, le myélome est une maladie qui tend à devenir chronique avec la succession de plusieurs phases. En effet, des rechutes surviennent généralement après des périodes de rémission dont la durée est variable. La maladie peut le plus souvent être traitée plusieurs fois.

En fonction de son évolution, la maladie peut provoquer un certain nombre de symptômes, tels que les douleurs osseuses ou des fractures. Elle peut également altérer le fonctionnement d'organes comme les reins et ainsi provoquer une insuffisance rénale.

Lorsque le myélome a évolué, il peut se manifester par des signes qui peuvent être cliniques et/ou biologiques. Ces signes sont parfois le point de départ d'un bilan diagnostique. La présence ou l'absence de signes cliniques et/ou biologiques est généralement liée au degré d'évolution du myélome. Il peut notamment s'agir d'une ou plusieurs des anomalies suivantes [6]:

- une anémie responsable de fatigue, faiblesse, essoufflement, étourdissements, pâleur
- une ou plusieurs atteintes osseuses : lésions lytiques ou ostéolytiques ; elles se manifestent par des douleurs osseuses et des fractures spontanées au niveau du squelette axial
- une hypercalcémie qui se manifeste par la soif, mictions fréquentes, déshydratation, constipation, perte d'appétit, faiblesse, somnolence, confusion, nausées et vomissements, léthargie
- une insuffisance rénale qui peut se manifester par des chevilles enflées ; c'est un symptôme tardif du MM.

Ces quatre signes sont connus sous le nom de critères « CRAB » auxquels on fait souvent référence en présence d'un myélome multiple.

Le myélome peut aussi être évoqué devant des infections répétées (pulmonaires, ORL …) traduisant la baisse des défenses immunitaires. Enfin, un myélome peut également être découvert en l'absence de tout symptôme, notamment dans le cadre d'un bilan de santé, d'un examen sanguin ou d'imagerie … Il peut aussi être découvert dans le cadre du suivi d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS).

1.3.1.4 Les formes cliniques

Il existe différents types de myélomes dépendants du type d'immunoglobuline produite par les plasmocytes myélomateux [7].

(1) La **gammapathie monoclonale de signification indéterminée** (MGUS) : dans la majorité des cas, le myélome est précédé d'un état bénin, qualifié de « prémyélomateux indolent », aussi connu sous le nom de MGUS (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*). Dans ce cas, des plasmocytes sont présents dans la moelle osseuse, mais en quantité normale. La découverte d'une

MGUS est le plus souvent fortuite, par exemple suite à des examens sanguins réalisés pour un autre motif. Aucun symptôme n'est présent et la MGUS ne nécessite pas de traitement. La MGUS est assez courante, puisque 3 à 4% de l'ensemble des personnes de plus de 50 ans sont touchées. La fréquence des MGUS augmente avec l'âge. Après 25 ans de suivi, un quart des personnes concernées par une MGUS auront développé un myélome. L'évolution vers un myélome n'est donc pas systématique et une MGUS nécessite une surveillance régulière et prolongée.

(2) Myélome multiple **symptomatique** et **asymptomatique** : le myélome multiple latent est aussi appelé myélome indolent ou asymptomatique puisqu'il n'engendre aucun symptôme, sans atteinte d'organe. Il se situe entre la MGUS et le myélome multiple symptomatique, c'est à dire aux premiers stades de la pathologie. Les personnes atteintes d'un myélome multiple actif présentent en revanche des symptômes.

(3) Chez 10 à 12% des patients, les plasmocytes malins produisent des Ig incomplètes qui ne contiennent que des chaînes légères. La protéine M (appelée aussi protéine de Bence Jones, constituée de fragments d'immunoglobulines, de chaînes légères dont le faible poids moléculaire permet leur filtration par le rein et leur passage du sang vers les urines) est retrouvée principalement dans les urines et moins dans le sang, ce qui explique le nombre plus important de lésions rénales chez ces patients. La **protéinurie de Bence Jones** s'explique par le fait que, fréquemment, seules sont synthétisées les chaînes légères par les cellules tumorales. Dans ce cas, contrairement aux grosses protéines, ces petites protéines, de poids moléculaire inférieur à 22 000, traversent la membrane du glomérule du rein et se retrouvent dans les urines.

(4) Dans de très rares cas, les cellules myélomateuses ne fabriquent pas ou très peu d'Ig (aussi appelé paraprotéine). On parle alors d'un myélome « **non sécrétant** ».

(5) Le **plasmocytome solitaire** : dans environ 3 à 5% des cas, le myélome se manifeste par l'atteinte d'une zone unique. Il peut être situé dans un os ou dans les tissus mous. Ces formes particulières peuvent évoluer vers un myélome multiple, le plus souvent dans un délai de 3 à 5 ans.

(6) Dans de très rares cas, la tumeur plasmocytaire apparaît dans les tissus mous en dehors du squelette, on parle alors de **plasmocytome extramédullaire**.

1.4 Diagnostic du myélome multiple

1.4.1 Diagnostic positif

Le diagnostic de base requis pour la mise en évidence du MM inclut une électrophorèse des protéines sériques et éventuellement urinaires avec immunofixation, confirmé principalement par un myélogramme. On effectue également un bilan sanguin total, avec évaluation de la calcémie et de la créatininémie et un dosage des protéines libres. De plus des radiographies standard du squelette entier sont nécessaires pour détecter des lésions osseuses et pourront être complétées par une tomodensitométrie à faible dose ou une tomographie [8].

1.4.1.1 Signes cliniques

Si le MM est **symptomatique**, on retrouve souvent une altération de l'état général (fatigue) et des douleurs osseuses. Celles-ci sont présentes au diagnostic chez 80% des patients et particulièrement concentrées au niveau du squelette axial (rachis, côtes, bassin). Elles nécessitent souvent la prise d'antalgiques majeurs et retentissent sur la qualité de vie des patients. Les fractures osseuses pathologiques dites spontanées et les tuméfactions osseuses (plasmocytomes) sont fréquentes.

Les signes cliniques d'une anémie peuvent être révélateurs dans 75% des cas [9]. Enfin, les complications peuvent provoquer le diagnostic tardif, par exemple l'insuffisance rénale, l'hypercalcémie, les complications osseuses ou infectieuses, une compression médullaire ou encore un syndrome d'hyperviscosité sanguine.

1.4.1.2 Signes biologiques

Dans au moins 20% des cas, le diagnostic de MM est établi chez un patient **asymptomatique** lors d'un bilan sanguin anormal : augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) permettant alors d'évoquer le diagnostic de MM si le patient ne se trouve pas dans un contexte infectieux ou inflammatoire avéré ou une électrophorèse des protéines sériques (EPS) anormale [9].

L'hémogramme : Il peut parfois être normal ou permettre de mettre en évidence par exemple une anémie, une leucopénie. De nombreux mécanismes peuvent expliquer l'anémie : la prolifération plasmocytaire médullaire, l'insuffisance rénale, érythropoïèse ralentie médiée par les cytokines, une hémodilution et plus tard les traitements administrés.

La leucopénie et la thrombopénie sont rares et de mauvais pronostic car elles reflètent une masse tumorale importante. Il est très rare d'observer au diagnostic des plasmocytes circulants.

Anomalie protéique : La protidémie totale est souvent élevée à cause de l'existence d'une immunoglobuline monoclonale. Dans 80% des cas, l'EPS met en évidence un pic étroit correspondant à une protéine monoclonale de type IgG ou IgA. Parfois il n'y a pas d'aspect de pic étroit à l'EPS : cette situation s'apparente surtout au MM à chaînes légères où l'anomalie sérique rencontrée est une hypogamma globulinémie souvent sévère. L'absence de pic étroit sur l'EPS peut également rarement évoquer un MM non-excrétant ou non-sécrétant.

L'EPS sera complétée par le dosage pondéral des immunoglobulines qui retrouvera l'augmentation de l'immunoglobuline monoclonale et souvent l'effondrement des autres classes d'Ig (par exemple l'effondrement des IgA et des IgM dans un MM d'isotype IgG).

L'immunofixation (ou immunoélectrophorèse) des protéines sériques permettra de typer la protéine monoclonale par sa chaîne lourde et sa chaîne légère. En moyenne :

- 55% des MM sont d'isotype IgG
- 25% d'isotype IgA
- 15% de type urinaire pur (à chaînes légères)
- 5% restants constitués de variants rares

De la même façon, une électrophorèse et une immunofixation (permettant d'augmenter la sensibilité) des protéines urinaires (EPU) seront réalisées. Dans 90% des cas, l'EPU mettra en évidence une protéinurie à chaînes légères appelée protéinurie de Bence Jones et l'immunofixation en précisera le type, kappa ou lambda.

Un examen apparu récemment, le dosage des chaînes légères libres du sérum, est utile dans la prise en charge des MM non ou peu excrétant et des MM à chaînes légères.

Le myélogramme : permettant l'analyse cytogénétique de la moelle osseuse qui fourni d'importantes informations pronostiques. Par exemple, il permet la mise en évidence d'une infiltration plasmocytaire qui devrait représenter plus de 10% des éléments nucléés. Des anomalies morphologiques des plasmocytes peuvent aussi être observées, mais ne sont pas indispensables au diagnostic.

Si le myélogramme n'est pas contributif, la biopsie ostéo-médullaire est nécessaire.

Autres éléments biologiques du bilan initial : ces éléments peuvent aider à rechercher une complication (état de la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique, dosage de la calcémie pour dépister une hypercalcémie), mais également apprécier le pronostic via des facteurs connus de mauvais pronostic liés à l'hôte (âge élevé), liés à la tumeur (masse tumorale, malignité intrinsèque) ou encore liés au traitement (chimiorésistance).

1.4.1.3 Signes radiologiques

Tout patient suspect de MM doit avoir un bilan radiologique osseux par radiologie conventionnelle [8]. Le bilan comprend des examens du crâne, rachis complet, bassin, thorax et gril costal, humérus et fémur correspondant aux zones où l'hématopoïèse est la plus active.
Une douleur osseuse brutale entraînera à tout moment la réalisation d'une nouvelle radiographie ciblée sur le site douloureux.
L'imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRM) peut être utile dans deux situations :

- MM à faible masse tumorale où il n'existe pas de lésions osseuses en radiologie conventionnelle
- Diagnostic des complications ostéo-neurologiques, compressions médullaires ou radiculaires

Plus rarement, il peut exister une indication d'examen tomodensitométrique osseux.
Le bilan radiologique osseux sera répété lors du suivi à un rythme généralement annuel.

Les signes radiologiques essentiellement relevés sont l'ostéoporose, les lésions ostéolytiques (géodes ou lacunes) et les fractures.

1.4.2 Diagnostic différentiel

Lésions osseuses : elles peuvent faire penser à une ostéoporose sévère ou à un cancer secondaire des os mais le myélogramme et l'étude du sérum et des urines établiront le diagnostic de MM.

Dysglobulinémies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) : leur différenciation avec les MM à faible masse tumorale pose problème. Aucun moyen simple ne permet à ce jour de certifier le caractère bénin d'une dysglobulinémie monoclonale. Seule l'évolution permettra de trancher : l'expansion plasmocytaire médullaire et l'élévation de la

protéine monoclonale ainsi que l'apparition de lésions osseuses et de signes cliniques signant le diagnostic de MM.

1.5 Prise en charge du myélome multiple

Les symptômes justifiant la mise en route d'un traitement sont les critères CRAB détaillés précédemment: Hypercalcémie (C), Insuffisance rénale (R), Anémie (A), Atteinte osseuse (B) [12].

Deux classifications du myélome multiple sont, à ce jour, disponibles : la classification internationale (ISS) de valeur pronostique et la classification de Durie-Salmon permettant de guider le choix des options thérapeutiques.

En France par exemple, l'évaluation du diagnostic de base, précédemment détaillée, selon la classification de Durie-Salmon détermine l'indication d'une mise en route du traitement, et le pronostic conditionne la stratégie thérapeutique [13]:

Paramètres	**Stade I** (tous les critères ci-dessous)	**Stade II** (un ou plusieurs critères ci-dessous)	**Stade III** (un ou plusieurs critères ci-dessous)
Hb (g/dL)	> 10	8,5 à 10	< 8,5
Calcium (mmol/L)	< 3	< 3	> 3
Ig monoclonale (g/L)	IgA < 30 IgG < 50	IgA : 30 à 50 IgG : 50 à 70	IgA > 50 IgG > 70
Chaîne légère urinaire (g/24 h)	< 4	4 à 12	> 12
Radios du squelette	Os normal ou lésion osseuse unique		3 lésions osseuses lytiques

Tableau 1. Classification de Durie-Salmon

Les objectifs de la prise en charge sont :

- un allongement de la durée des périodes de rémission
- une augmentation de la durée de la survie
- une amélioration de la qualité de vie

Cette prise en charge nécessite de nombreux intervenants (hématologue, radiologue, radiothérapeute, chirurgien etc) et une coordination précoce (dès l'annonce du diagnostic) par le médecin traitant. Les modalités de la prise en charge sont donc définies après une réunion de concertation pluridisciplinaire. Le plan de traitement mis en place est soumis au patient de manière détaillée.

Le traitement du MM a considérablement évolué au cours de la dernière décennie. La thérapie initiale du MM varie selon les pays en fonction de la disponibilité des traitements (**Figure 5**). Néanmoins les régimes les plus communs retrouvés dans le traitement des MM nouvellement diagnostiqués sont [9]:

- lénalidomide + dexaméthasone (Rd)
- melphalan + lénalidomide + dexaméthasone (ou prednisone) (MPR)
- melphalan + thalidomide + dexaméthasone (ou prednisone) (MPT)
- melphalan + bortézomib + dexaméthasone (ou prednisone) (MPV)
- melphalan + cyclophosphamide + dexaméthasone (ou prednisone)

En cas de rechutes de la maladie, thalidomide, bortézomib, dexaméthasone et lénalidomide peuvent être associés aux médicaments classiques et entre eux. La thérapie appropriée pour une situation donnée dépend de l'agressivité de la maladie, de l'importance de la rechute ainsi que des facteurs associés au patient.

Les différentes stratégies thérapeutiques chez les différents patients vont varier en fonction des plans et des politiques de santé locales. Globalement les étapes de traitement se feront comme suit :

- thérapie initiale
- consolidation et maintenance
- traitement des rechutes

Ces traitements sont administrés par cycle de 3 à 6 semaines et sont poursuivis jusqu'à obtention d'une réponse maximale, et peuvent durer entre 12 et 18 mois.

Les triades MPT, MPR et MPV sont généralement les associations de références les plus courantes chez les patients de moins de 75 ans. Pour les patients de plus de 75 ans, et les plus affaiblis, le régime Rd est un choix raisonnable de thérapie initiale, mais cela n'est pas forcément réalisable dans tous les pays en fonction de qui est responsable de la prise en charge des coûts liés aux soins (i.e assurances privées, régimes de sécurité sociale).

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques représente également une piste certaine de traitement, en association à une thérapie à forte dose, permettant ainsi d'augmenter le taux de réponse et prolonger la survie globale du MM d'environ 12 mois. L'éligibilité est basée sur l'âge, les conditions générales du patient et les comorbidités [9; 15]. Mais là encore, des

disparités existent entre les pays. Aux Etats-Unis, les patients peuvent être transplantés jusqu'à 75 ans s'ils sont jugés en « bon état fonctionnel » avec un minimum de comorbidités. En revanche dans la plupart des autres pays, la limite supérieure est fixée à 65 ans.

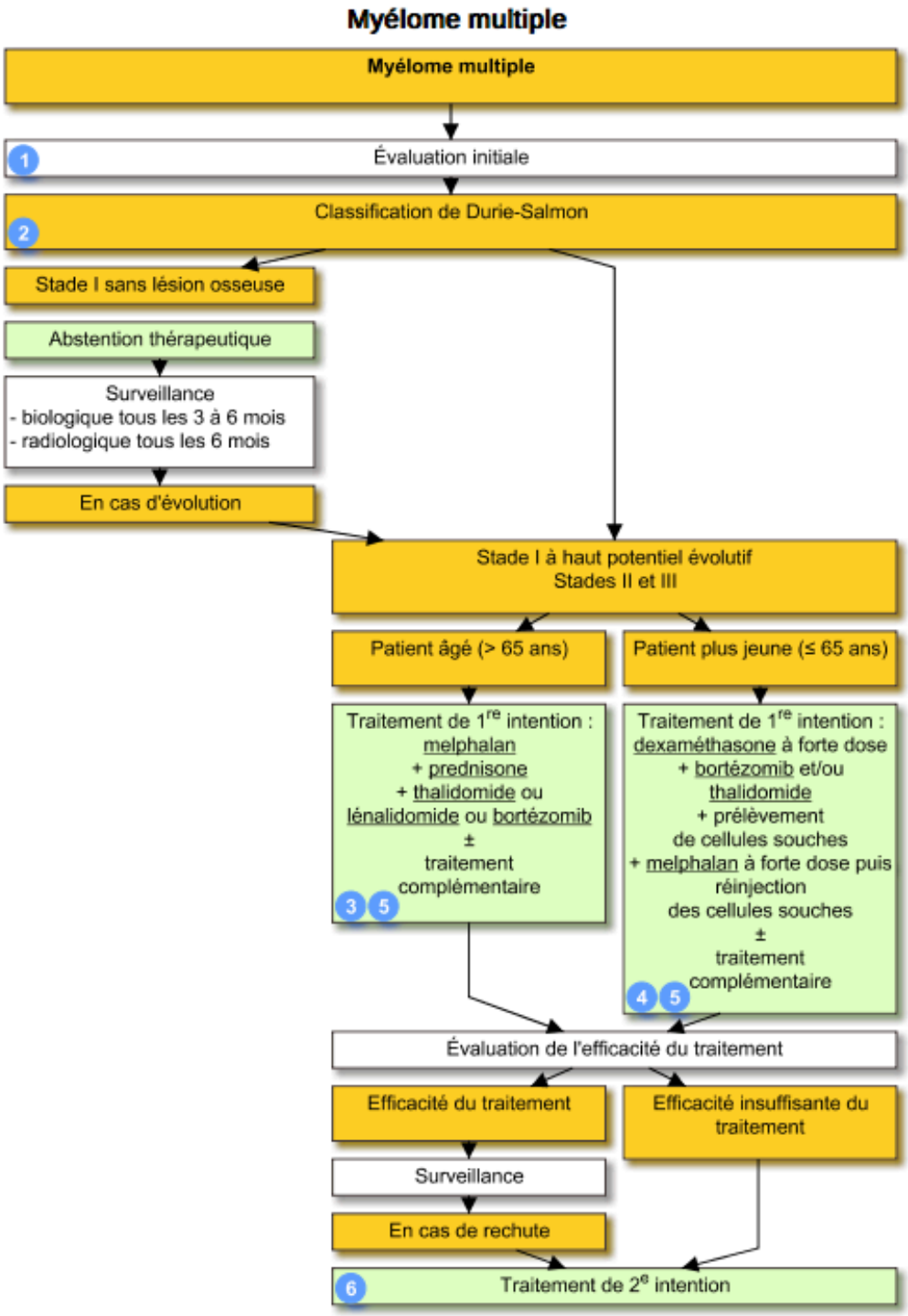

Figure 5. Exemple d'un plan local de prise en charge du MM : France selon Vidal [14]

Traitements complémentaires, il s'agit de traitements symptomatiques tels que :

- biphosphonates en cas de manifestations osseuses cliniques et/ou d'hypercalcémie
- érythropoïétine en cas d'anémie
- antalgiques en cas de douleurs
- chirurgie ou radiothérapie pour les lésions osseuses graves selon leur localisation

1.5.1 Détails des médicaments courants utilisés dans la stratégie thérapeutique

Tableau 2. Revue des spécialités pharmaceutiques autorisées dans le MM dans l'Union Européenne et aux États-Unis

Classe/catégorie Thérapeutique	Dénomination commune internationale	Autorisation de mise sur le marché dans l'UE et/ou aux USA	Caractéristiques
Antinéoplasiques immunosuppresseurs [16] [19]	Melphalan	EU : Par procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) / décentralisée (DCP) USA : *Food and Drug Administration* (FDA)	Indiqué dans le traitement du MM en association avec la prednisone dans le cadre d'un traitement conventionnel chez le patient âgé de plus de 65 ans ou d'un traitement intensif avant autogreffe de cellules souches chez le patient âgé de moins de 65 ans. Les effets secondaires les plus fréquents sont hématologiques (neutropénie, thrombopénie), digestifs (nausées, vomissements), allergiques et plus rarement des stomatites. L'incidence des leucémies aiguës est accrue. Des précautions d'emploi s'imposent en cas d'insuffisance rénale.
	Cyclophosphamide	EU : Par MRP / DCP USA : FDA	Indiqué dans le MM avant le prélèvement de cellules souches en vue d'une autogreffe. Parfois utilisé à la place du melphalan. Sa tolérance générale et locale est bonne. Une neutropénie et rarement une thrombopénie modérée, voire une anémie peuvent être observées.
Corticoïdes [16] [19]	Prednisone	EU : Par MRP / DCP USA : FDA	Les précautions d'emploi sont les mêmes que celles des corticoïdes en général. Indiqué, en association, dans le traitement initial ou dans celui des rechutes des MM pour prednisone. Dexaméthasone est quand à lui un glucocorticoïde fortement dosé indiqué dans le traitement d'induction avant autogreffe et en association avec le lénalidomide chez les patients ayant déjà reçu un traitement. La posologie et le rythme d'administration variant selon le protocole thérapeutique. Le risque infectieux et les troubles digestifs ne sont pas négligeables.
	Acétate de dexaméthasone	EU : Par MRP / DCP USA : FDA	
Immunomodulateurs [9] [17] [19] [20]	Thalidomide	EU : Par procédure centralisée (PC) *European Medicines Agency* (EMA) USA : FDA	Indiqué dans les rechutes de MM dans le cadre du protocole MPT qui est le traitement de première ligne chez le sujet âgé. L'un des effets les plus gênants de la thalidomide est le risque de neuropathies avec troubles de la sensibilité et une toxicité liée au cumul des doses.

Classe/catégorie Thérapeutique	Dénomination commune internationale	Autorisation de mise sur le marché dans l'UE et/ou aux USA	Caractéristiques
Immunomodulateurs [9] [17] [19] [20]	Lénalidomide	EU : EMA USA : FDA	Il s'agit d'un anti-angiogénique, immunomodulateur, proche du thalidomide. Indiqué en association avec le dexaméthasone pour le traitement du MM chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur et chez les patients non préalablement traités qui sont non éligibles à une greffe. Il a montré un apport thérapeutique en termes de survie sans progression et de survie globale. Sa posologie initiale est variable en fonction des indications et des schémas thérapeutiques. Étant éliminé par voie rénale, il convient d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale.
	Bortézomib	EU : EMA USA : FDA	Il s'agit d'un inhibiteur du protéasome qui réduit la prolifération ainsi que la survie des cellules malignes. Inducteur d'apoptose des cellules myélomateuses dans 3 indications : - en monothérapie ou en association avec la doxorubicine ou à la dexaméthasone pour le traitement des adultes atteints de MM en progression, préalablement traités et ayant déjà bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou étant inéligibles à cette greffe - en association au melphalan et à la prednisone pour le traitement des adultes atteints de MM non traités au préalable et non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. La HAS a considéré que cette stratégie constitue une nouvelle modalité de prise en charge du MM en première ligne chez les patients âgés de plus de 65 ans ou présentant une contre-indication à de fortes doses de chimiothérapie - en association à la dexaméthasone, seule ou associée à la thalidomide, pour le traitement d'induction des adultes atteints de MM non traités au préalable et éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de

Classe/catégorie Thérapeutique	Dénomination commune internationale	Autorisation de mise sur le marché dans l'UE et/ou aux USA	Caractéristiques
Immunomodulateurs [9] [17] [19] [20]			cellules souches hématopoïétiques. Dans cette situation la HAS a considéré que le bortézomib constituait un traitement de référence de première intention Les effets indésirables les plus fréquents en monothérapie sont les troubles digestifs, la fatigue et l'anorexie le plus souvent modérée.
	Pomalidomide	EU : EMA USA : FDA	Indiqué en association à la dexaméthasone dans le traitement du MM en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins 2 traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.
Biphosphonates [16] [17] [19] [20]	Acide clodronique	EU : Par MRP / DCP	Les acides clodronique, pamidronique et zolédronique inhibent la résorption osseuse ostéoclastique. Ils retardent ou préviennent les complications osseuses et leurs conséquences (hypercalcémie, fractures, recours à la chirurgie et à l'irradiation osseuse, compression médullaire) et diminuent la douleur osseuse. Les principaux effets secondaires sont les troubles digestifs, des réactions cutanées et la survenue d'un syndrome pseudo-grippal.
	Acide pamidronique	EU : Par MRP / DCP USA : FDA	
	Acide zolédronique	EU : EMA USA : FDA	
Inhibiteur de l'histone désacétylase [9] [17] [18] [19]	Panobinostat	EU : EMA USA : FDA	Il s'agit du premier agent d'une nouvelle classe ayant une activité clinique significative dans le MM lié à son nouveau mode d'action. Indiqué en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement des adultes atteints de MM en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins 2 lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur. Diarrhées sévères sont fréquemment rapportées et des précautions doivent être prises lorsque ce médicament est utilisé.
Immunoglobulines humaines [17] [19]	Ig	EU : EMA USA : FDA	Indiquées dans le traitement de substitution dans les MM avec hypogammaglobulinémie et survenue d'infections à répétitions.

Classe/catégorie Thérapeutique	Dénomination commune internationale	Autorisation de mise sur le marché dans l'UE et/ou aux USA	Caractéristiques
Interférons [17] [19]	Interférons alpha-2b	EU : EMA USA : FDA	Indiqué dans le traitement d'entretien chez les patients ayant obtenu une rémission objective à la suite d'une chimiothérapie d'induction initiale.
Agent alkylant, antinéoplasique et immunomodulateur [16] [19]	Vincristine	EU : Par MRP / DCP USA : FDA	Dans le MM, le protocole VAD (Vincristine + Adriamycine + Dexaméthasone) a progressivement été remplacé par l'association du thalidomide ou bortézomib à la dexaméthasone en traitement intensif chez les patients âgés de moins de 65 ans.
Agent alkylant [16] [19]	Lomustine	USA : FDA	Indiqué en première ligne dans le MM (stade II en progression ou III dans la classification de Durie-Salmon) en association avec la prednisone, chez les sujets âgés de plus de 65 ans non éligibles à la greffe et qui présentent une neuropathie excluant l'utilisation de la thalidomide ou du bortézomib.
	Carmustine	EU : Par MRP / DCP USA : FDA	
	Bendamustine	EU : Par MRP / DCP USA : FDA	
Inhibiteur de topoisomérase II [9] [17] [18] [19]	Doxorubicine	EU : EMA USA : FDA	Rarement utilisé dans le traitement de la MM en rechute compte tenu de la disponibilité d'autres agents actifs.

1.5.2 Quelques produits récemment approuvés et en développement

1.5.2.1 Inhibiteurs du protéasome

Leur principe repose sur le blocage du protéasome dont les cellules cancéreuses ont besoin pour grandir, entrainant ainsi leur mort. Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome dont on se sert déjà pour traiter le MM mais certains patients peuvent ne pas réagir à ce dernier ou voient leur MM récidiver. C'est dans ce contexte que la recherche s'est concentrée sur d'autres types d'inhibiteurs du protéasome [9].

(1) Carfilzomib : il s'agit de l'un de ces nouveaux inhibiteurs du protéasome. Des études ont engendré des résultats prometteurs auprès de personnes atteintes d'un MM récidivant ou réfractaire. Il a été approuvé par la FDA en 2012 [19] et par l'EMA [17] en 2015 pour les patients atteints d'un MM qui avaient déjà reçu au moins 2 traitements, dont le bortézomib et un immunomodulateur comme le thalidomide ou le lénalomide.

(2) Ixazomib : Contrairement au bortézomib et au carfilzomib administrés par injection, l'ixazomib est pris par voie orale. Il a été approuvé par la FDA fin 2015 [19] et par l'EMA en 2016 [17]. Il présente un risque de neurotoxicité moindre, mais plus de réactions gastro-intestinales non désirées.

1.5.2.2 Anticorps monoclonaux

Deux anticorps monoclonaux ont montré des promesses dans le traitement du MM en rechute [9] :

(1) Elotuzumab a été approuvé par la FDA fin 2015 [19] et par l'EMA en 2016 [17]. Il est utilisé en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du MM après 1 à 3 thérapies précédentes.

(2) Daratumumab a été approuvé par la FDA fin 2015 [19] et par l'EMA en 2016 [17]. Il s'agit d'un anti-CD38 qui en se liant aux protéines CD38 souvent retrouvées à la surface des cellules myélomateuses va attaquer la cellule, tout en stimulant l'immunité du patient contre celle-ci. Il est indiqué chez les patients ayant déjà reçu au moins 3 lignes de traitements antérieurs incluant un immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome et chez les patients réfractaires à ces traitements.

1.5.2.3 Autres options émergentes en développement

De nouveaux agents prometteurs pour le traitement du MM réfractaire et/ou en rechute incluent [9; 18]:

(1) Inhibiteur du protéasome : marizomib
(2) Inhibiteur du protéasome (voie orale) lié au carfilzomib : oprozmib
(3) Inhibiteur de la protéine du fuseau kinésine : filanesib
(4) Inhibiteur de protéine kinase dépendante des cyclines : dinaciclib
(5) Inhibiteur de l'histone désacétylase : vorinostat

1.6 Conclusion

Des avancées majeures dans le diagnostic et le traitement du MM ont eu lieu au cours de la dernière décennie. Néanmoins, malgré l'amélioration réussie de la survie globale et du délai avant rechute, le MM demeure incurable. Par conséquent, il existe toujours un besoin non satisfait nécessitant de nouvelles stratégies de traitement avec de nouveaux mécanismes d'action, tels que des anticorps monoclonaux, de nouveaux immunomodulateurs et de nouveaux inhibiteurs du protéasome. La mise en œuvre de ces nouveaux médicaments rationnellement conçus avec un bon équilibre d'efficacité et de sécurité doit être soigneusement envisagée afin d'améliorer les résultats [21].

2. Épidémiologie

Le MM est la seconde cause d'hémopathie maligne la plus courante. Il s'agit d'une pathologie dont l'identification est assez bien reconnue et ancienne (essentiellement dans les pays développés, et notamment en France) de telle sorte que les tendances ont pu en être décrites depuis 1980. Toutefois, l'enregistrement du MM et des maladies immunoprolifératives présente certaines difficultés. En effet, le myélome multiple doit être distingué des MGUS qui ne sont pas considérées comme des cancers, donc non consignées dans les registres, et la distinction entre ces deux entités repose sur certains examens complémentaires non réalisés systématiquement.

Les résultats épidémiologiques généraux des recherches menées dans la littérature sont détaillés ci-après.

2.1 Épidémiologie mondiale

2.1.1 Épidémiologie mondiale descriptive

Chez l'homme et chez la femme, l'incidence du MM et des maladies immunoprolifératives est en augmentation. Au sein des hémopathies malignes, la proportion de myélomes multiples est comprise dans une amplitude de 15 à 20%. Dans le monde, on estime qu'il y avait plus de 210 000 hommes et femmes encore en vie en 2012, jusqu'à cinq ans après leur diagnostic [22].

Plus de 114 000 nouveaux cas de myélome ont été diagnostiqués en 2012 (soit 0,8% des cas de cancer dans le monde). Environ 80 000 sujets sont signalés mourir de la maladie chaque année, ce qui représente 1,0% des décès provoqués par un cancer [23].

Géographiquement, les fréquences de la pathologie sont très inégalement réparties à travers le monde avec les plus fortes prévalences et incidences dans les régions développées telles que l'Australie, la Nouvelle-Zélande, l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord (**Figure 6**). Incidence, prévalence et mortalité semblent être en augmentation progressive dans les pays d'Asie et les plus faibles en Afrique de l'Ouest, mais cela reflète en partie la qualité variable des données disponibles dans le monde entier [24].

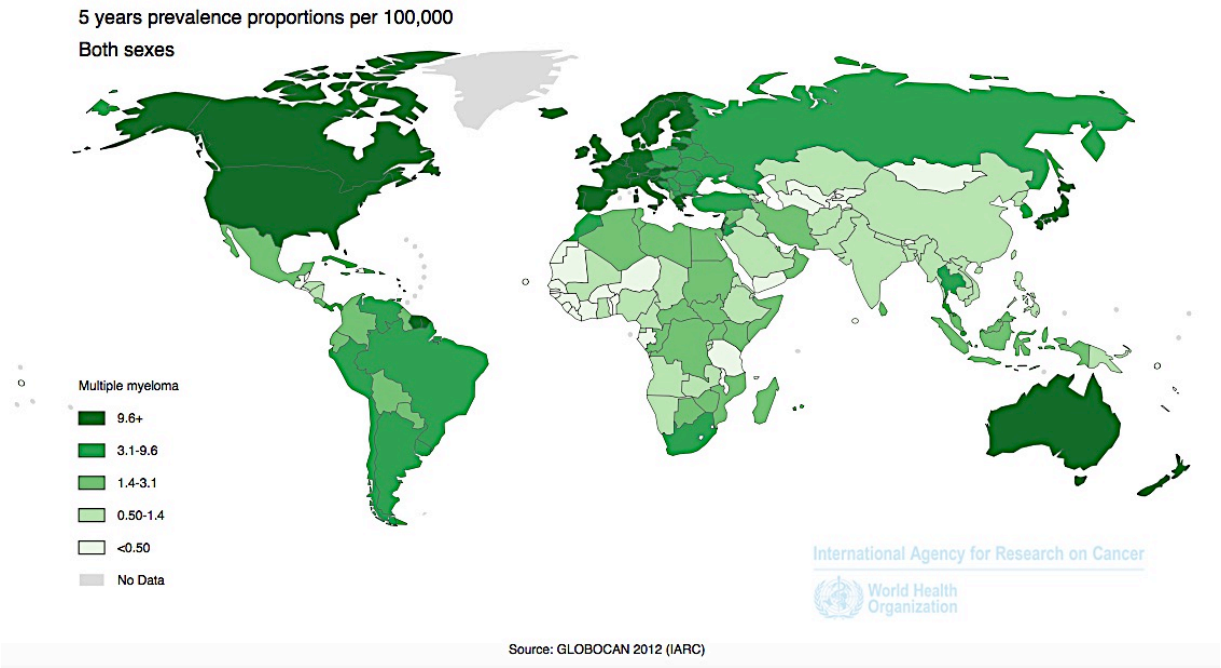

Figure 6. Prévalence du MM dans le monde (2012) [24]

Le taux d'incidence varie de 0,4 à presque 5 pour 100 000 avec les taux les plus hauts dans les régions les plus développées d'Amérique du Nord, Australie/Nouvelle Zélande et l'Europe (excepté l'Europe centrale et de l'est). Les taux les plus faibles (1 pour 100 000) ont été observés en Asie (exceptée l'Asie de l'Ouest).

Les variations entre les pays peuvent refléter la prévalence des facteurs de risque, l'utilisation des méthodes de dépistages et de diagnostic. Comme déjà évoqué précédemment, les caractéristiques cliniques du MM peuvent également varier selon les régions du monde, et il est important de caractériser le profil de cette maladie dans différents endroits géographiques. Enfin, les résultats des patients peuvent également varier d'un pays à l'autre et d'une région du monde à la suite de différences de caractéristiques biologiques, de leur stade de présentation et de la disponibilité de nouvelles thérapies [22].

2.1.2 Comparaison de l'épidémiologie du myélome multiple chez des ethnies différentes

L'incidence du MM peut également varier selon l'origine ethnique. Cependant les différences dans les caractéristiques cliniques entre les groupes ethniques ne sont pas bien définies (notamment en Amérique Latine et en Asie). La comparaison ethnique au sein de la population des Etats-Unis montre une apparition presque doublée du MM chez les Noirs par

rapport aux Blancs, tandis que les personnes d'origine Asiatique, notamment Chinoise et Japonaise, présentent une incidence beaucoup plus faible [25].

L'incidence et la mortalité semblent augmenter lentement au cours des dernières décennies chez les Blancs dans les pays occidentaux et les Noirs aux Etats-Unis. Les taux et les tendances pour les immigrés asiatiques dans les Etats-Unis ressemblent à ceux des pays d'origine respectifs. Les raisons de ces différences et de la tendance croissante chez les Blancs dans les pays occidentaux ne sont pas connues. Nous ne savons pas exactement pourquoi les Asiatiques ont une susceptibilité moindre de développer un MM. Cependant il existe quelques rapports établissant un lien avec le polymorphisme génétique. L'estimation de l'incidence du MM en 2012 en France se situe dans un taux comparable à ceux du Royaume-Uni, des pays scandinaves et un peu moins élevé qu'aux Etats-Unis (bien que ce dernier taux soit standardisé sur la population US et non pas européenne). Cette dernière observation pourrait être liée à une proportion plus élevée de la population noire aux Etats-Unis chez qui l'incidence du myélome est presque deux fois plus élevée que chez les caucasiens. Par contre, la tendance observée en France n'est pas retrouvée aux Etats-Unis et à un moindre degré en Scandinavie. Les changements de définition, de critères de diagnostic ou de règle de codage pourraient expliquer une partie de cette augmentation d'incidence. Par ailleurs, la part attribuable aux changements démographiques (accroissement et/ou vieillissement de la population) correspond à plus d'un tiers de l'augmentation du nombre de nouveaux cas des myélomes dans les deux sexes sur la période 1980-2009.

2.2 Distribution géographique

2.2.1 Europe

En 2015, selon les cahiers d'Orphanet, la prévalence estimée pour 100 000 personnes est de 11,9 [26]. On estime que plus de 60 000 personnes en Europe vivent actuellement avec un MM. En Europe, environ 39 000 nouveaux cas de myélomes ont été diagnostiqués en 2012 (1% du total des cas de cancer) et 24 300 décès liés à la pathologie ont été observés [24]. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale le plus élevé est retrouvé en Norvège à la fois pour les hommes et pour les femmes. Les taux les plus bas sont en Albanie pour les hommes et en Bosnie-Herzégovine pour les femmes. L'incidence du MM en Europe est de 4,5 à 6/100 000 par an avec un âge moyen au diagnostic de 72 ans avec une mortalité de 4,1/100 000 par an [27]. La survie des patients a augmenté significativement au cours de la dernière décennie.

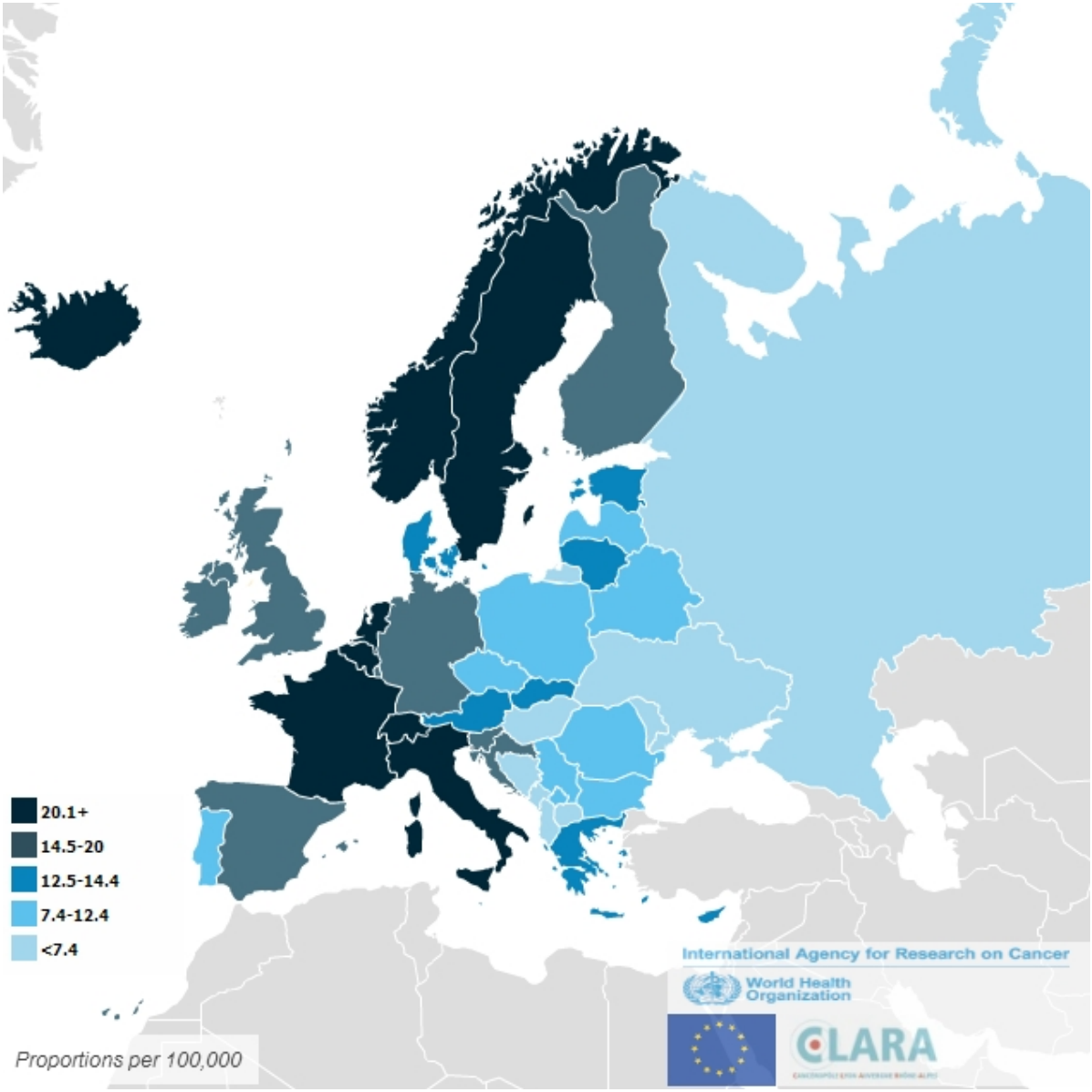

Figure 7. Prévalence du MM en Europe (2012) [27]

2.2.1.1 France

La France est le deuxième pays en termes de prévalence et d'incidence en Europe. Nous observons une augmentation constante des taux d'incidence en France entre 1980 et 2012 dans les deux sexes (**Figure 8**). Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale a augmenté de 2% par an chez l'homme et de 1,8% chez la femme entre 1980 et 2012. Cette tendance à l'augmentation est moins importante au cours de la période la plus récente (2005-2012) [28].

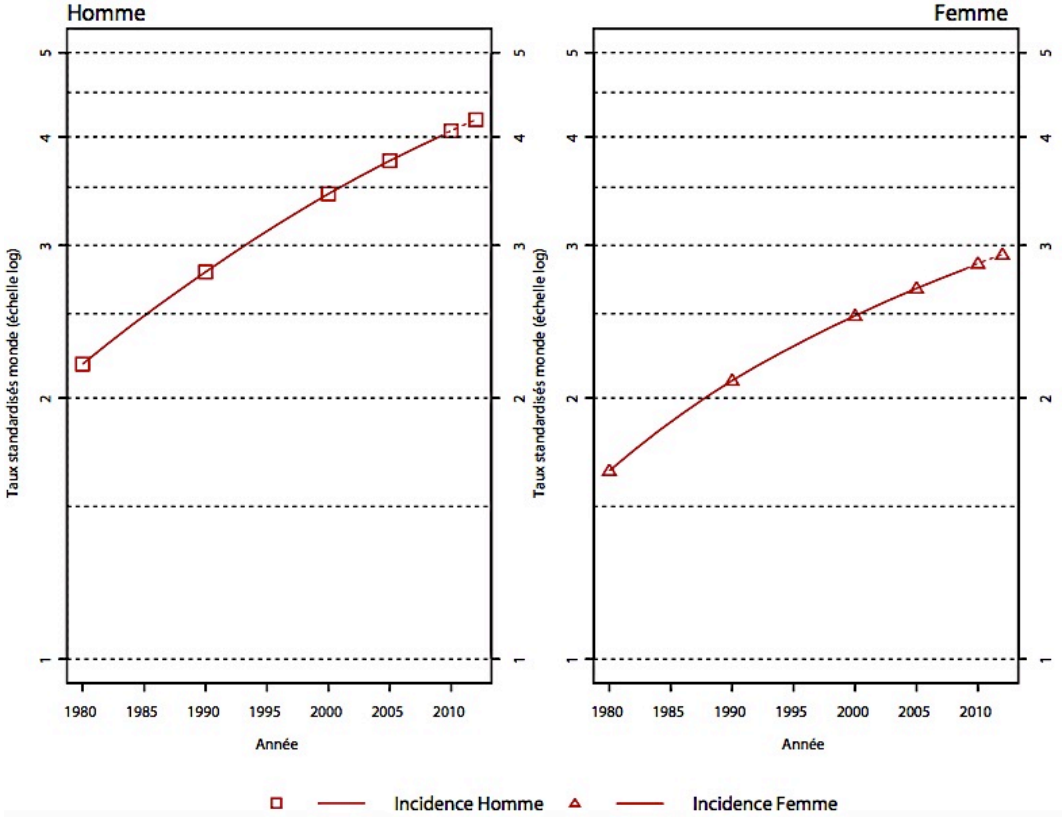

Figure 8. Tendance chronologique pour la France - MM et plasmocytome [28]

En 2012, 4 888 nouveaux cas de myélome ont été détectés en France, soit moins de 2% de l'ensemble des cancers, dont 52% survenant chez l'homme. Le MM est un cancer rare dont l'incidence est en augmentation et c'est une des hémopathies malignes les plus fréquentes (10 à 12%). C'est autour de 72 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme que ce cancer est le plus fréquent. Il peut également toucher des personnes plus jeunes, puisque près de 3% des cas sont diagnostiqués avant 40 ans.

Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale sont de 4,2 chez l'homme et 2,9 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 1,4. Les taux d'incidence augmentent avec l'âge chez l'homme et la femme (**Figure 9**). Ils dépassent 5 pour 100 000 personnes-années après l'âge de 50 ans dans les deux sexes, pour atteindre au maximum respectivement 54 et 33 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et la femme après 80 ans. Ainsi, environ les trois-quarts des cas sont âgés de 65 ans ou plus au moment de leur diagnostic.

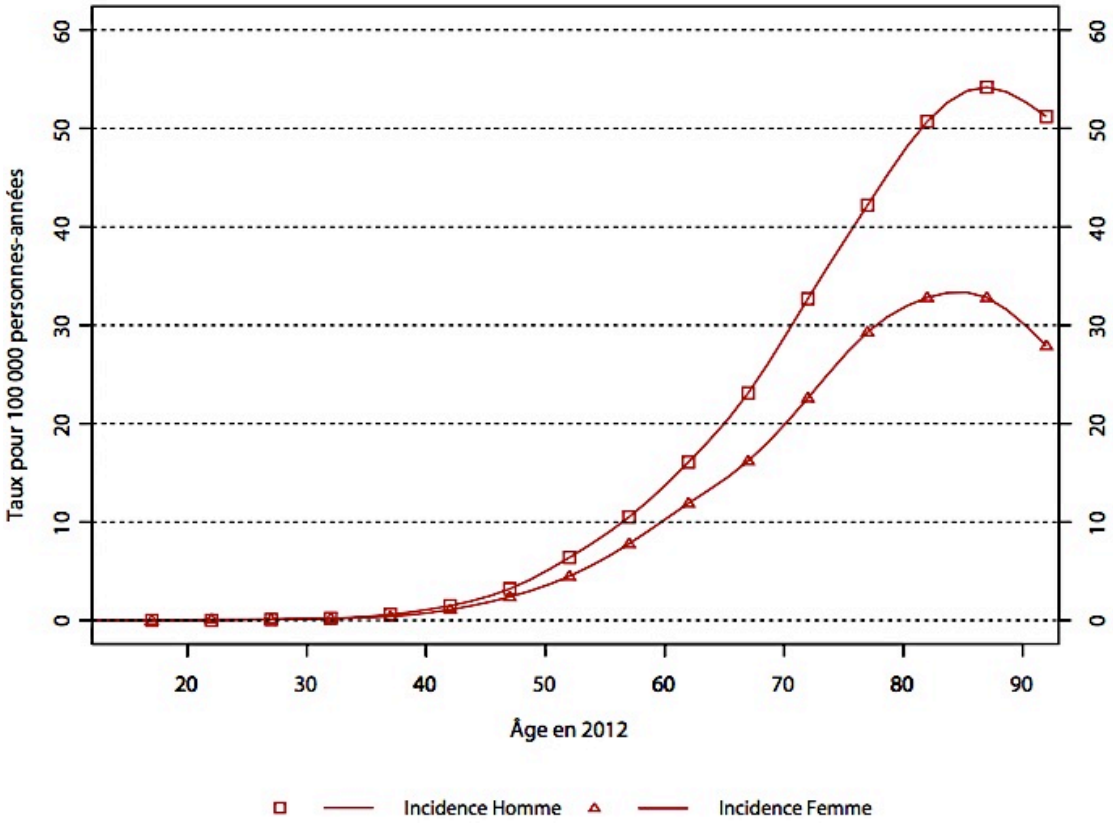

Figure 9. Incidence par âge en 2012 - MM et plasmocytome [28]

Le MM se situe au 15ème rang des décès par cancer et représente 1,9% de l'ensemble des décès par cancer [29].

2.2.2 Amérique du Nord

2.2.2.1 États-Unis

En 2013, il a été estimé que 95 688 personnes vivaient avec un myélome multiple aux Etats-Unis. Il s'agit du troisième cancer du sang le plus commun aux Etats-Unis, après le lymphome non hodgkinien, qui provoque chaque année près de 11 000 décès. Plus de 22 000 nouveaux cas par an sont diagnostiqués, soit 1,4% des nouveaux cas de cancers totaux [30].

Les estimations pour l'année 2018 établies par *The American Cancer Society's* sont les suivantes (**Figure 10**):

- Environ 30 770 nouveaux cas diagnostiqués (16 400 hommes et 14 370 femmes) soit 1,8% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers
- Environ 12 770 décès (6 830 hommes et 5 940 femmes) soit 2,1% de l'ensemble des décès dans la population cancéreuse

Estimated New Cases in 2018	30,770
% of All New Cancer Cases	1.8%

Estimated Deaths in 2018	12,770
% of All Cancer Deaths	2.1%

Percent Surviving 5 Years
50.7%
2008-2014

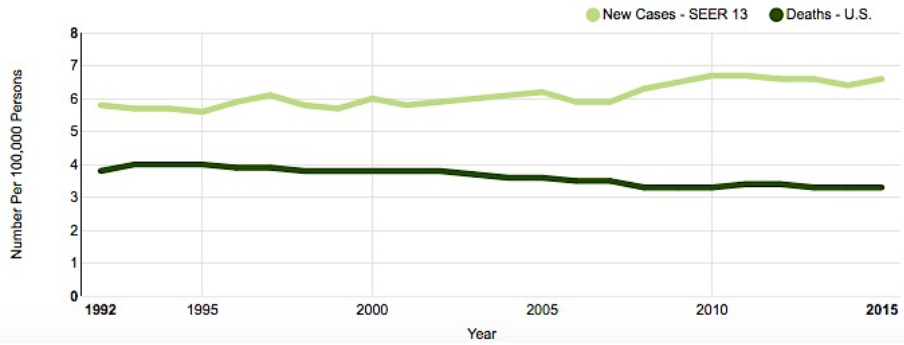

Figure 10. Aperçu des statistiques Américaines du MM depuis 1992 [31]

La survie à 5 ans a augmenté de 39,8% pour les patients diagnostiqués en 2002 à 52,7% pour les patients diagnostiqués en 2009 survivants jusqu'à 2014. Les décès liés à la maladie ont baissé en moyenne de 1,7% chaque année, en raison de traitements plus efficaces, mais le nombre de nouveaux cas a augmenté en moyenne de 0,8% par an.

2.2.2.2 Canada

Au Canada, les estimations de 2017 sont les suivantes [32]:

- 2 900 Canadiens ont reçu un diagnostic de MM
- 1 450 Canadiens sont morts d'un MM
- 1 700 hommes ont reçu un diagnostic de MM et 810 en sont morts
- 1 200 femmes ont reçu un diagnostic de MM et 650 en en sont mortes

2.2.3 Amérique Latine

On sait relativement peu de choses sur l'incidence, les caractéristiques cliniques et les résultats du MM en Amérique latine, une région mondiale où le métissage relativement libre des populations d'ascendance américaine, méditerranéenne et africaine s'est produit pendant plusieurs siècles. En Amérique latine, l'incorporation de nouveaux agents est relativement lente et les nouvelles thérapies ont tendance à être approuvées à des stades ultérieurs par

rapport aux États-Unis ou en Europe. Par conséquent, l'accès à des nouveaux agents est habituellement limité par les systèmes de santé publique actuels de nombreux pays d'Amérique latine.

La prévalence de la pathologie est la plus élevée dans les sept pays suivants : Argentine, Chili, Brésil, Colombie, Mexique, Pérou et Venezuela.

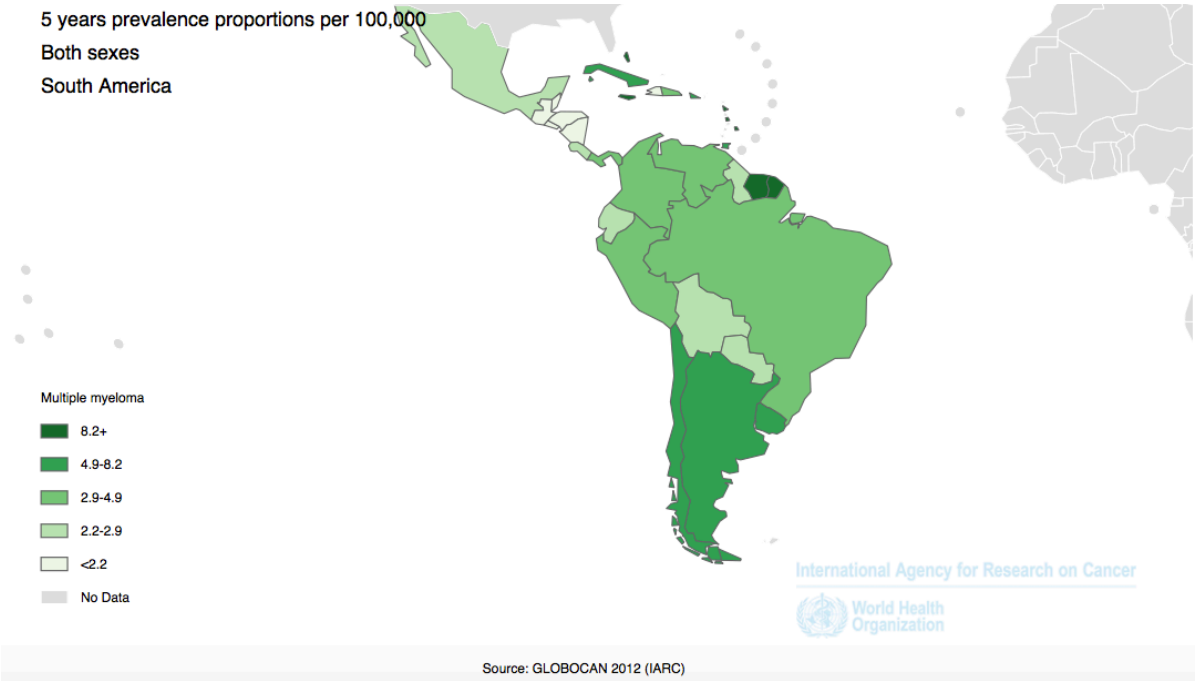

Figure 11. Prévalence du MM en Amérique du Sud (2012) [24]

2.2.4 Océanie : Australie

Les dernières données exactes disponibles en Australie sont datées de 2013. Selon les autorités de santé Australiennes, 4 727 personnes vivaient avec un MM dont 2 710 hommes et 2 017 femmes [33]. Les estimations pour l'année 2018 établies par le *Australian Institute of Health and Welfare* sont les suivantes [34]:

- environ 1 876 nouveaux cas diagnostiqués (1 056 hommes et 820 femmes)
- environ 999 décès (584 hommes et 415 femmes)

2.2.5 Asie – Japon

La prévalence du MM varie en fonction de l'appartenance ethnique et des origines géographiques, et l'incidence de MM en Asie s'est montrée plus faible que dans les pays occidentaux. Cependant, des rapports récents ont noté une augmentation de la morbidité en

Asie. Au Japon, au cours de 1975-2010, l'incidence de MM ajustée selon l'âge a augmenté de 0,92 à 5,2 et de 0,81 à 4,8 pour 100 000 hommes et femmes, respectivement [35].
Selon la *Foundation for Promotion of Cancer Research,* l'incidence estimée du MM au Japon en 2015 est de 3 900 hommes et 4 700 femmes, soit environ 1% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers [36].

Des rapports récents suggèrent que l'incidence du MM augmente rapidement dans les pays asiatiques et notamment en Corée du Sud, à Taiwan et en Thaïlande. Cette augmentation peut être expliquée par une industrialisation rapide accrue, ainsi que par le vieillissement de la population. Dans les pays asiatiques, bien que l'accès aux nouveaux médicaments soit en général limité, ces différences de disponibilité s'expliquent par des différences d'approbation, chaque pays ayant sa propre situation et ses obstacles. Beaucoup d'entre eux essaient désormais d'établir leur norme pour les traitements [37].

La prévalence de la pathologie est la plus élevée dans les six pays suivants : Corée du Sud, Chine, Taiwan, Hong-Kong, Singapour et Thaïlande.

2.3 Facteurs de risque

Les causes exactes du MM restent inconnues, mais il existe certains facteurs de risques connus [38; 39].

2.3.1 Âge

Le risque de développer un MM augmente avec l'âge. Moins de 1% des cas sont diagnostiqués avant 35 ans, et la plupart des personnes diagnostiquées sont âgées d'au moins 65 ans.

2.3.2 Sexe

Le MM touche principalement les hommes, qui ont plus de risques de développer cette pathologie que les femmes.

2.3.3 Ethnicité

Comme nous l'avons évoqué précédemment, et pour des raisons encore inconnues, certaines études ont permis de constater un risque plus important dans les familles de descendance Africaine. La comparaison ethnique au sein de la population des Etats-Unis montre une apparition presque doublée du myélome multiple chez les Noirs par rapport aux Blancs, tandis

que les personnes d'origine Asiatique, notamment Chinoise et Japonaise, présentent une incidence beaucoup plus faible.

2.3.4 Antécédents familiaux de MM

Le risque d'être atteint du MM est près de 4 fois plus élevé pour une personne dont les parents ou bien un frère ou une sœur en souffrent. Cependant, la plupart des personnes atteintes d'un myélome multiple n'ont pas d'antécédents familiaux de la maladie.

2.3.5 Obésité

Une personne en surpoids, ou obèse a un risque supérieur de développer un MM.

2.3.6 Antécédents de MGUS ou de plasmocytome solitaire

La MGUS ainsi que le plasmocytome solitaire sont des troubles plasmocytaires qui peuvent se transformer en myélome multiple, comme nous l'avons vu précédemment. De nombreux facteurs de risque connus et possibles de la MGUS et du plasmocytome solitaire sont les mêmes que ceux du myélome multiple. Chez une personne atteinte d'une MGUS, le risque de développer une hémopathie maligne telle qu'un myélome multiple augmente d'environ 1% chaque année.

2.3.7 Facteurs de risques possibles

Certains liens entre les facteurs qui suivent et le myélome multiple ont été mis en évidence, mais il n'existe actuellement pas suffisamment de preuves pour affirmer le rôle exact de ces facteurs dans le développement du myélome multiple :

- exposition professionnelle (ex : pesticides, peintures, bois)
- troubles auto-immuns
- infections virales (ex : VIH, VHB, VHC), mutations génétiques
- certains médicaments

2.4 Conclusion

Malgré un manque de données provenant de certaines régions, l'analyse des critères épidémiologiques et des facteurs de risques nous permet de déterminer plusieurs paramètres primordiaux pour le plan de réflexion sur la stratégie de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

3. Réflexion sur la stratégie de développement et d'enregistrement internationale

3.1 Un nouveau médicament dans le myélome multiple

Malgré une amélioration de la survie chez les patients, le MM récidive et les patients ont généralement une probabilité de réponse plus faible aux traitements ultérieurs, avec des périodes de rémission qui tendent à être plus courtes [40; 41].

Bien que de nouvelles thérapies soient disponibles avec l'apparition de nouveaux composés et la mise en évidence d'un réel progrès, comme évoqué précédemment, le MM demeure une pathologie incurable caractérisée par des rechutes et une augmentation des résistances aux traitements. Il y a donc un réel besoin médical non satisfait. De nouveaux traitements sont essentiels pour les patients devenus réfractaires aux thérapies existantes.

Le MM en rechute et/ou réfractaire est une pathologie grave et mortelle. Les patients précédemment traités avec 3 ou 4 lignes de traitements, ou plus, ont tout particulièrement un très mauvais pronostic, et leur survie est comprise entre 12 et 18 mois avec des options thérapeutiques limitées. Il y a donc un besoin apparent de nouveaux traitements basés sur de nouveaux mécanismes d'actions, avec une réponse soutenue, ainsi qu'un avantage thérapeutique certain sur les autres traitements existants pour cette population de patients. Ces nouvelles thérapies doivent pouvoir fournir un contrôle rapide et durable de la pathologie et un soulagement symptomatique chez les patients avec un MM réfractaire et/ou en rechute.

La réflexion personnelle de développement et d'enregistrement suivante porte sur le cas d'une nouvelle chimiothérapie orale dans une nouvelle classe thérapeutique, synonyme de nouveau mécanisme d'action, à inclure dans le schéma de traitement du MM réfractaire et/ou en rechute, sur la base des dernières innovations et autres avancées ayant été mises à jour au cours de ces dernières années. Les éléments détaillés ci-après ne sont que le fruit d'une réflexion personnelle et n'engagent aucun laboratoire pharmaceutique. Il faut noter que ce plan est à évaluer dans le contexte d'un Brexit grandissant. Au moment de la rédaction de ce manuscrit, aucun accord n'ayant été officiellement établi concernant les futures relations avec l'UE, le statut officiel du Royaume-Uni au sein de l'UE après la sortie du pays le 30 Mars 2019, et plus spécifiquement sur la législation pharmaceutique et la place du pays au sein de l'EMA, nous considérons le Royaume-Unis comme état membre de l'UE. Il est néanmoins nécessaire de garder en tête les *procedural guidance* et autres *Q&A* publiés par l'EMA au cours des derniers mois afin d'être en accord avec les dernières recommandations émises.

La plupart des thérapeutiques de chimiothérapie anticancéreuse utilisées dans le MM sont administrées par voie intraveineuse (IV) au cours de perfusions réalisées par le biais d'un cathéter. La réalisation des perfusions s'accompagne donc d'un certain nombre de contraintes économiques mais également pratiques. La nécessité de se rendre à l'hôpital pour recevoir le traitement, le temps d'attente pour la préparation du traitement, ce à quoi s'ajoute le durée de la perfusion elle-même. Par ailleurs, le cathéter le plus souvent mis en place chez les patients entraine des soins additionnels pour éviter le risque d'infections. Cette liste non exhaustive de contraintes liées aux injections IV pousse la recherche actuelle à mettre au point des médicaments de chimiothérapie qui peuvent se prendre par voie orale permettant de limiter l'impact de l'utilisation de la voie injectable. Ce bénéfice serait d'autant plus intéressant pour les patients atteints de MM qui sont âgés de plus de 65 ans, affaiblis par la maladie.

Toutefois, il convient de noter qu'avec la transition vers les médicaments oraux pour le MM, il est impératif que les patients et l'équipe de soins multidisciplinaire en oncologie reconnaissent que les responsabilités changent et qu'ils doivent adopter de nouveaux rôles. Dans ce contexte l'engagement du patient dans un partenariat avec l'équipe de soins en oncologie est la pierre angulaire de l'obtention de résultats optimaux avec les traitements par voie orale. L'éducation des patients et une communication régulière entre les patients et leur équipe de soins en oncologie sont essentielles au succès d'un traitement oral du MM pour promouvoir l'observance du traitement, la gestion des symptômes, l'aide financière et l'acquisition de médicaments [42-44]. Le développeur doit donc promouvoir ces nouveaux éléments et agir en proche collaboration avec une équipe multidisciplinaire comprenant les acteurs principaux tels que les autorités de santé responsables des plans locaux de soins, les équipes médicales et le patient. Cela sera d'autant plus vrai pour des pays émergents.

3.2 Plan réglementaire de développement

L'introduction en santé d'un nouveau traitement est liée à de nombreux facteurs internes et externes pouvant varier d'une région voire d'un pays à un autre. Il s'agit donc d'une stratégie globale de développement multiple combinant les résultats commerciaux, scientifiques et réglementaires, et non uniquement d'une stratégie d'ordre réglementaire, qui sera tributaire des facteurs suivants :

- l'attractivité du marché relative au besoin de santé publique et aux aspects économiques

- les exigences réglementaires locales
- la collaboration entre de nombreux acteurs, notamment ceux qui élaborent les politiques de santé

Comme nous l'avons constaté, il s'agit d'un marché bipolaire incluant les pays industrialisés et les pays en développement. Si de très nombreux facteurs sont primordiaux, j'ai souhaité cependant détailler ici seuls les aspects réglementaires et de santé publique. Tout nouveau développement thérapeutique débute par l'élaboration d'un plan réglementaire incluant les questions importantes, les informations contextuelles, les réglementations et *guidances*, conseils stratégiques et autres précédents, recommandations et surtout le plan de développement du produit décrivant les étapes spécifiques et les actions requises dans le but de respecter les objectifs de stratégie réglementaire, dont le principal est d'obtenir les autorisations réglementaires nécessaires afin de rendre un produit disponible sur les marchés désirés [45]. Ce plan ne se limite pas uniquement à la partie de développement avant la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), mais doit également prendre en compte toutes les étapes de maintenance du médicament après AMM. Ce document formel doit être pensé très tôt dans la mise en place de tout nouveau projet de développement pharmaceutique en ayant en tête la cible et la finalité du projet désiré, de façon transversale et de manière collégiale incluant différentes expertises (ex : non-clinique, clinique). Il s'agit d'une vision globale qui doit être représentative du cycle de vie d'un médicament. Une stratégie réglementaire est un document vivant, qui évolue dans le temps et doit être mis à jour en fonction de l'avancée du projet (ex : résultats obtenus). Le développeur doit donc considérer en permanence les aspects pharmaceutiques *Chemistry and Manufacturing Controls* (CMC), non cliniques, cliniques et réglementaires, et évaluer les impacts que l'un de ces éléments peut avoir sur l'autre car un changement dans un de ces domaines peut sérieusement impacter une autre discipline.

La stratégie réglementaire [45] repose sur un plan créé et spécifique à chaque projet/développeur, tout en respectant les contraintes réglementaires exigées par la réglementation en vigueur, les requis réglementaires locaux des régions d'intérêt et les interactions avec les autorités de santé locales. De plus, des aspects propres à chaque groupe développeur vont également avoir une influence primordiale tels que les objectifs de la compagnie et les aspects financiers de coûts de développement.

Le moment idéal pour développer une stratégie réglementaire se situe juste avant les premiers essais cliniques lorsque l'équipe réfléchit à l'ensemble des éléments du plan de développement d'un médicament. Néanmoins, une stratégie réglementaire bien préparée, au bon moment et bien maintenue le sera d'autant plus qu'elle aura été élaborée suffisamment en amont et en proche collaboration avec les autorités réglementaires lors d'un dialogue précoce et/ou en leur communiquant le *Target Product Profile* (TPP) leur permettant de comprendre pleinement la vision du développeur et de devenir un acteur de l'équipe responsable du développement. Cela est notamment vrai dans les cas de projets innovants couvrant un besoin médical non satisfait tel que dans le MM [45].

Éléments clés dans une réflexion de mise sur le marché d'un nouveau produit : population cible, indication, classe thérapeutique, posologie et voie d'administration, aspects de marchés Mondial/US/EU, identification des phases de soumission et des étapes de dialogues avec autorités réglementaires, obtention des données nécessaires permettant de soutenir un ratio bénéfice/risque positif, prouvant sécurité et efficacité, non-clinique, clinique, CMC.

3.2.1 Soutient et opportunités réglementaires en amont de l'enregistrement

Les enjeux de lutte contre les pathologies cancéreuses et d'arrivée sur le marché d'une nouvelle thérapie orale dans le traitement du MM sont complémentaires entre le secteur public et le secteur privé et on assiste effectivement à une collaboration des différents acteurs. Les aspects financiers vont avoir un impact très important sur les choix de la stratégie pour les laboratoires pharmaceutiques et notamment dans le contexte d'un médicament orphelin, ou encore selon la taille de la compagnie. C'est en effet un challenge d'autant plus élevé pour les petites et moyennes entreprises (PME), très petites entreprises (TPE) et académiques, qui doivent en effet effectuer un double travail de « conviction » auprès des autorités réglementaires et autres institutions afin de pouvoir bénéficier de programmes de santé et de financement pour la recherche et l'innovation (ex : statut SME à l'EMA, *Horizon 2020*) et ainsi gagner la confiance des investisseurs (ex : *venture capital*, actionnaires) pour pouvoir assurer la continuité du développement [46]. Les interactions entre développeur et régulateurs résonnent comme étant la clé de voute pour la réussite d'un développement.
Les choix élaborés par un laboratoire relatifs au plan de développement d'un médicament, qui plus est dans le contexte d'une pathologie orpheline, doivent être effectués en regard de la future stratégie d'enregistrement globale du produit. En effet, le modèle actuel réside sur l'utilisation de plusieurs outils et procédures disponibles auprès des grandes régions ICH

(*International Council for Harmonization*) telles que l'Europe, USA et Japon qui permettront ensuite de répondre aux besoins des zones émergentes. De nombreux pays tendent à mettre en place des programmes similaires dans la lignée de ce qui a été effectué. Néanmoins le niveau d'avancées n'est pas encore comparable à ce qui est rendu disponible dans les zones ICH. L'emploi de ces outils et la mise sur le marché dans les zones ICH permettent ainsi par la suite de drainer les efforts de développement d'un produit le plus avancé, efficace et innovant possible dans les zones émergentes et nécessiteuses. Ci-après seront détaillés les outils les plus pertinents à inclure dans notre stratégie de développement.

3.2.1.1 Programmes accélérés

3.2.1.1.1 UE : PRIME – *PRIority MEdicines*

Ce programme lancé en Mars 2016 par l'EMA permet de favoriser la recherche et le développement de médicaments pour les patients dont les pathologies ne peuvent être traitées ou pour qui le besoin de meilleures options thérapeutiques peut les aider à vivre mieux. PRIME offre ainsi des avantages à la fois aux patients et aux développeurs de médicaments [48]. Il s'agit d'un outil qui s'intègre parfaitement au cadre réglementaire actuel incluant l'accès aux procédures existantes d'avis scientifiques et d'évaluation accélérée pour les médicaments innovants qui répondent aux besoins médicaux non satisfaits et apportent un avantage thérapeutique majeur aux patients. PRIME permet alors de favoriser et faciliter les interactions précoces entre régulateurs et développeurs en sensibilisant ces derniers aux requis nécessaires pour favoriser un développement efficace et la génération de données robustes et de haute qualité.

Les critères d'éligibilité au programme sont les suivants [47]:

- potentiel du traitement pour répondre de manière significative à un besoin médical non satisfait en apportant un avantage thérapeutique majeur par rapport aux traitements existants
- justification scientifique sur la base de données et d'évidences résultant des développements non-cliniques et cliniques préliminaires

Les avantages supplémentaires conférés par la désignation PRIME reposent sur [47]:

- réunions préparatoires avec un groupe multidisciplinaire
- assistance scientifique renforcée aux étapes clés du développement

- possibilité d'évaluation accélérée au moment de la demande d'AMM
- désignation précoce du rapporteur afin d'assurer un dialogue continu dans le développement et renforcer les connaissance du dossier avant la demande d'AMM

A ce jour, 2 produits (un biologique et un médicament de thérapie innovante, *advanced therapy medicinal products* ATMP) ont reçu une désignation PRIME dans la même indication pour le MM [49]. Il faut noter que le taux de réussite d'une demande PRIME reste faible, autour de 20%.

3.2.1.1.2 USA : *Breakthrough Therapy* et *Fast Track*

	Breakthrough therapy [50] *(trop souvent appelé, à tort, la version Américaine de PRIME)*	***Fast track*** [50]
Cadre réglementaire	Section 506(a) de l'Act FD&C	Section 506(b) de l'Act FD&C
Critères d'éligibilité	Destiné à traiter une maladie grave ET les données cliniques préliminaires indiquent que le médicament peut démontrer une amélioration substantielle sur un ou plusieurs paramètres clinique significatifs par rapport aux traitements disponibles	Destiné à traiter une maladie grave ET les données non cliniques ou cliniques démontrent le potentiel du produit de répondre aux besoins médicaux non satisfaits
Demande	Avec l'IND ou après, idéalement pas plus tard que la réunion de fin de phase II EoP2	Avec l'IND, idéalement pas plus tard que la réunion de pré-IND
Bénéfices	Conseils et accompagnement dans le développement avec revues fréquentes des éléments du projet au fur et à mesure de l'avancée Engagement organisationnel Autres actions permettant d'accélérer l'examen de la demande d'AMM	Revues fréquentes des éléments du projet au fur et à mesure du développement Autres actions permettant d'accélérer l'examen de la demande d'AMM
Remarque [50]	Les produits désignés peuvent également être admissibles aux 2 outils *priority review* et/ou *accelerated approval* si les demandes sont appuyées par des données cliniques cohérentes au moment de la demande d'AMM.	

Tableau 3. Caractéristiques de Breakthrough Therapy* et *Fast Track

A ce jour, 2 produits biologiques ont reçu une désignation de *Breakthrough therapy* [51] et 1 produit biologique a reçu une désignation *Fast track* [52] dans le MM.

3.2.1.2 Désignation du statut orphelin

Partant du constat, dans les années 1980, d'un faible taux de développement de médicaments destinés aux pathologies rares, un cadre réglementaire spécifique à ce type de produits avec des avantages permettant d'encourager les développeurs à mettre sur le marché des médicaments dits orphelins a été développé. Ainsi, de nombreux pays ont mis en œuvre une combinaison de législations, de réglementations et de politiques relatives aux médicaments orphelins au cours des deux dernières décennies (**Tableau 4**). Bien que cela facilite la disponibilité et l'accès aux médicaments orphelins, il existe des différences importantes dans les programmes mis en œuvre.

Pays	Prévalence de la population
États-Unis	< 200 000 patients par an
UE	< 5 pour 10 000 personnes
Japon	< 50 000 patients par an
Australie	< 2 000 patients par an (ou < 5 pour 10 000 personnes)
Colombie	< 1 pour 5 000 personnes
Singapour	Une maladie invalidante sévère et mortelle affectant moins de 20 000 personnes
Corée-du-Sud	< 20 000 personnes
Suisse	Pas plus que 5 pour 10 000 personnes en Suisse au moment de la demande de désignation
Taiwan	< 1 pour 100 000 personnes
Thaïlande	Un produit pharmaceutique destiné à diagnostiquer, prévenir ou traiter une maladie mortelle ou chroniquement invalidante ayant un faible taux d'utilisation ou un problème de pénurie et ne pouvant être remplacé par un autre (pas de chiffres donnés)
Ukraine	Pas plus de 5 pour 10 000 habitants au moment de la demande d'AMM

Tableau 4. Règlements sur les médicaments orphelins et prévalence de la population par pays [45]

L'UE, les États-Unis, le Japon, la Suisse et l'Australie ont tous mis en place des programmes spécifiques et relativement complets pour accélérer l'accès au marché des médicaments orphelins en fonction des besoins non satisfaits ou de la gravité de la maladie [53]. Ces 5

programmes étant les plus avancés et les mieux établis, la stratégie de développement standard d'un médicament orphelin devrait reposer principalement sur le choix de ces options détaillées ci-après.

Une demande de désignation orpheline peut être déposée dans ces différents pays à la suite d'essais non cliniques, après démonstration de la preuve de concept de la molécule, notamment lors des essais de pharmacologie primaire.

Un système de demandes parallèles de désignation orpheline auprès de différentes autorités réglementaires est désormais également possible. En effet l'EMA, la FDA et le *Ministry for Health, Labour and Welfare* (MHLW) au Japon ont mis en place des arrangements spéciaux afin de faciliter les démarches administratives de demande de désignation orpheline pour les demandeurs. Cependant l'évaluation reste indépendante entre les agences et nous détaillerons ci-dessous les caractéristiques spécifiques de celles-ci.

3.2.1.2.1 Europe

Cadre réglementaire – Règlement CE No 141/2000 du Parlement Européen et du Conseil Européen du 16 décembre 1999 [55]

L'EMA offre des avantages aux industriels souhaitant développer des médicaments orphelins telles que des incitations financières et commerciales [54]:

Des incitations financières :

- réunions de pré-soumission avec l'EMA gratuite
- programmes européens de subventions pour la recherche & développement (R&D)
- exonération partielle des redevances sur toutes les activités et procédures centralisées (cela inclut notamment les avis scientifiques, les inspections, la demande d'AMM, les variations) et exonération totale pour les PME
- subventions pour la recherche et crédits d'impôts non prévus par le règlement (possibles au niveau national)

Incitations commerciales : accès automatique à la procédure d'enregistrement centralisée et une exclusivité du marché de 10 ans.

Protocol assistance : il s'agit de la forme spéciale d'avis scientifique disponible pour les développeurs de médicaments orphelins. En plus des conseils scientifiques pour optimiser le développement, les laboratoires peuvent recevoir des réponses aux questions relatives aux critères d'autorisation d'un médicament orphelin. Cela aide les candidats à maximiser les chances de réussite de leur demande d'autorisation de mise sur le marché.

Pour définir le médicament comme « orphelin », le laboratoire doit pouvoir justifier de certaines conditions :

- la maladie traitée doit être invalidante ou mettre la vie en danger
- la plausibilité médicale de l'indication orpheline proposée doit être avérée
- la prévalence de la pathologie dans l'UE doit être inférieure à 5 pour 10 000 personnes (soit 50 pour 100 000 personnes)

  ou

  prouver que sans incitations, il est peu probable que la vente du produit en UE génère un retour sur investissement suffisant au vu de l'investissement de départ nécessaire
- aucun traitement curatif, préventif ou méthode de diagnostic satisfaisant n'existe ou, si une telle méthode existe, le médicament en développement apportera un réel bénéfice aux patients affectés par la pathologie

Deux méthodes de dépôt de demande de désignation orpheline sont possibles pour les développeurs : avec ou sans réunion avant soumission (optionnelle, possibilité de rencontrer l'EMA deux mois avant la date prévue de dépôt de la demande). L'évaluation de la demande est réalisée par le *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) au sein de l'EMA. Le processus d'évaluation de cette demande dure 90 jours au maximum, sans compter les arrêts d'horloge pour répondre à d'éventuelles questions. Le COMP devrait adopter un avis au 90ème jour de la procédure et transmettre cet avis à la Commission Européenne qui adoptera une décision dans les 30 jours. Si l'avis du COMP est négatif, le promoteur a la possibilité de faire appel [56].

Une fois qu'un médicament est désigné orphelin, le développeur est tenu de soumettre un rapport annuel contenant des informations sur le statut du développement incluant une revue des essais cliniques en cours, description du plan d'investigation pour les années suivantes, problèmes de sécurité déjà mis en évidence, changements susceptibles d'avoir un impact sur la désignation orpheline, jusqu'à ce que la demande d'AMM du médicament soit approuvée.

Le statut orphelin est valable 6 ans, et peut être renouvelé à condition que les critères soient toujours respectés.
A ce jour, 31 produits ont reçu une désignation orpheline dans le MM à l'échelle de l'UE [57].

Nb : Un projet « labélisé » PRIME pourra ainsi représenter un réel avantage pour promouvoir une demande de désignation orpheline, et vice-versa.

3.2.1.2.2 Etats-Unis

Cadre réglementaire – 21 CFR Part 316 – Orphan Drugs [58]

La FDA a été la première agence à fournir des incitations afin d'encourager le développement des médicaments orphelins, ainsi qu'une assistance tout au long du processus de développement du médicament et une évaluation prioritaire du médicament en 6 mois (au lieu des 10 mois usuels) [59]:

Incitations financières :

- subventions pour la recherche clinique et préclinique
- crédit d'impôts sur la recherche clinique (jusqu'à 50%)
- exonération totale des redevances FDA

Incitations commerciales :

- 7 ans d'exclusivité de marché
- caractère définitif du statut orphelin attribué

Les critères d'éligibilité au statut orphelin sont légèrement différents de ceux de l'EMA :

- la prévalence de la maladie doit être de moins de 200 000 patients aux USA (soit moins de 75 pour 100 000 personnes) ou supérieure à 200 000 patients si les ventes sur les 7 premières années ne peuvent couvrir les coûts de R&D et de distribution
- le médicament développé doit être cliniquement supérieur à une molécule déjà approuvée pour la même indication (meilleure efficacité/sécurité ou contribution majeure au soin des patients)

Au sein de la FDA, le FDA *Office of Orphan Products Development* (OOPD) est l'organe qui évaluera les demandes. La demande peut être soumise durant le développement pré-clinique

ou clinique, avec une durée d'examen typique d'environ 90 jours à l'issue de laquelle le demandeur recevra soit une lettre de désignation, soit une *deficiency letter* correspondant à un refus. Comme en Europe, une fois qu'un médicament est désigné orphelin, le laboratoire est tenu de soumettre un rapport annuel jusqu'à ce que la demande d'AMM du médicament soit approuvée.
A ce jour, 84 produits ont reçu une désignation orpheline dans le MM aux États-Unis [60].

3.2.1.2.3 Japon

Cadre réglementaire – Article 77-2 du *Pharmaceutical Affairs Law* [61]

Les mesures incitatives que le Japon propose pour le développement de médicaments orphelins sont les suivantes [62]:

- extension de la validité de l'AMM à 10 ans (contre 4 ou 6 ans pour un médicament usuel)
- baisse des redevances pour une consultation avec le *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA)
- bourses de recherche
- service de consultation
- déductions fiscales de 6% (12% des dépenses)
- évaluation prioritaire du médicament en 9 mois (au lieu des 12 mois usuels)
- exclusivité commerciale de 10 ans

Au Japon, les critères d'éligibilité pour les médicaments orphelins sont les suivants:

- une prévalence de la maladie < 50 000 patients (soit < 40 pour 100 000 personnes)
- la maladie doit être incurable : pas d'alternative thérapeutique ou efficacité et/ou la sécurité du médicament en développement est supérieure
- le plan de développement doit être réaliste

La demande de désignation orpheline se fait auprès du MHLW en deux phases, une de consultation et une d'évaluation. La décision du MHLW se fera en 3 mois. Le statut orphelin a une durée de 10 ans et peut être renouvelé à condition que les critères soient toujours respectés.

3.2.1.2.4 Suisse

Cadre réglementaire – OASMed (2006)

Les mesures incitatives sont [62]:

- incitations financières (sur demande et sous conditions) : les redevances d'évaluation de l'AMM et de toutes les activités post-AMM auprès de *Swissmedic* sont offertes
- délai d'enregistrement plus court, sous réserve des résultats des études cliniques

Les critères d'éligibilité en Suisse pour obtenir le statut orphelin sont :

- produit destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie mettant en danger la vie du patient ou entrainant une invalidité chronique
- caractère rare de la maladie, ne touchant pas plus de 5 personnes sur 10 000

Le statut orphelin est octroyé à un produit sur demande avant, en même temps que le dépôt de la demande d'AMM ou après que l'AMM a été délivrée, à tout médicament à usage humain dont le demandeur peut prouver qu'il répond aux critères énoncés ci-dessus. Le résultat de l'évaluation est généralement communiqué dans un formulaire de décision préliminaire, et le promoteur a 30 jours pour commenter la décision. Si une décision ne peut être prise directement par *Swissmedic*, une liste de questions sera envoyée au demandeur.
A ce jour, 10 produits ont reçu une désignation orpheline dans le MM en Suisse [63].

3.2.1.2.5 Australie

Cadre réglementaire **–** *Regulation 16J of the Therapeutic Goods Regulations* (1990) – modifié le 1er Juillet 2017 [65]

La législation sur les médicaments orphelins a été introduite en 1997. Après 20 ans d'opération, une revue du programme a débuté en 2015 dont l'objectif est de créer une nouvelle approche plus viable et juste, proposant des incitations permettant aux développeurs de concevoir des médicaments orphelins dont l'accès au marché ne serait pas réalisable autrement. Depuis le 1er Juillet 2017, toute demande de désignation orpheline doit répondre aux nouvelles dispositions mises en place [66].
Les changements majeurs apportés sont les suivants :

- adoption d'un seuil de prévalence des pathologies orphelines plus souple et de critères d'éligibilité supplémentaires orientant le programme sur les besoins médicaux non satisfaits (à l'image de ce qui est employé par l'EMA)
- la procédure de désignation elle-même a également été revue

Les mesures incitatives que l'Australie propose pour le développement de médicaments orphelins sont les suivantes :

- incitations financières : maintien d'une exemption de frais de 100%
- la validité de la désignation orpheline est de 6 mois, avec possibilité de prolonger de 6 mois supplémentaires dans certaines circonstances pour s'assurer que l'exonération des redevances liées à la demande d'enregistrement est fondée sur des informations raisonnablement à jour
- évaluation prioritaire du médicament
- adoption mutuelle de la désignation orpheline avec l'Europe. Néanmoins, la *Therapeutic Goods Administration* (TGA) a le droit de refuser au motif que la population australienne est sensiblement différente

Les critères d'éligibilité au statut orphelin en Australie sont les suivants [67]:

- condition sérieuse: la maladie traitée doit être invalidante ou mettre la vie en danger
- plausibilité médicale avérée
- seuil de prévalence des médicaments orphelins: la prévalence de la pathologie en Australie doit être inférieure à 5 pour 10 000 personnes

  ou

  manque de viabilité financière
- comparaison avec des produits thérapeutiques existants: aucun produit thérapeutique destiné à traiter, prévenir ou diagnostiquer la maladie n'est inclus dans le registre des désignations orphelines, ou s'il existe, le médicament en développement apportera un bénéfice significatif en ce qui concerne l'efficacité ou l'innocuité

Le processus d'évaluation de cette demande par la TGA est effectué dans les meilleurs délais.

Comme en Europe, deux méthodes de dépôt des demandes de désignation orpheline sont possibles : avec ou sans réunion avant soumission (non-obligatoire), qui représentent une excellente opportunité d'obtenir des conseils notamment concernant les critères d'éligibilité.

Pour chaque évaluation, la TGA peut également faire appel à l'avis d'un expert indépendant si besoin. Un rapport de l'unité d'évaluation clinique concernée est rendu à l'administrateur médical en chef. Le demandeur peut être amené à fournir des informations et clarifications supplémentaires si cela est jugé nécessaire par l'équipe d'évaluateurs. Une fois que la TGA atteste que la demande de désignation est recevable, celle-ci est approuvée et le laboratoire requérant en est informé. Dans le cas où la TGA atteste que la désignation est inéligible, le promoteur a la possibilité de faire appel [68].
A ce jour, 8 produits ont reçu une désignation orpheline dans le MM en Australie [69].

Dans le cas du MM :

- il s'agit effectivement d'une maladie grave mettant la vie en danger
- comme évoqué précédemment dans la partie épidémiologie, la prévalence est dans les intervalles détaillés dans le tableau 4
- aucun traitement sur le marché n'est satisfaisant en terme curatif
- plusieurs traitements se sont déjà vus accorder la désignation orpheline selon le Registre des produits orphelins dans les différents pays

3.2.1.3 Plan d'investigation pédiatrique

Les pays de la zone ICH, essentiellement les États-Unis et l'UE, exigent de réaliser des études pédiatriques pour tout nouveau produit pharmaceutique développé. En effet, la directive ICH E11 (R1) a été conçue pour inciter les développeurs à réaliser des essais cliniques dans la population pédiatrique [70]. Ainsi l'utilisation potentielle future chez la population pédiatrique doit être considérée indépendamment du plan de mise sur le marché interne au laboratoire. Bien que d'autres autorités réglementaires, telles qu'au Japon ou au Canada, soient au fait de l'existence de ces réglementations pédiatriques, elles ne disposent pas de leurs propres législations affectant le programme de développement d'un médicament. Néanmoins un développeur peut être amené à fournir les données pédiatriques obtenues dans le cadre des requis dans l'UE et aux États-Unis.

3.2.1.3.1 Europe

La nécessité d'un développement pédiatrique peut être écartée pour les classes de médicaments qui :

- sont susceptibles d'être dangereux ou inefficaces chez les enfants

- manquent d'avantages pour les patients pédiatriques
- ciblent des maladies et des conditions qui affectent uniquement la population adulte

Les pathologies sont recensées dans un document tenu à jour et publié par le comité pédiatrique, *Peadiatric Committee* (PDCO). Le MM fait partie de ces pathologies concernées depuis Décembre 2007 [71]. Cette classification des pathologies exemptées de Plan d'investigation pédiatrique (PIP) fait néanmoins l'objet d'une révision depuis Juillet 2018 (l'objectif étant de réduire drastiquement le nombre de pathologies bénéficiant de cette exemption). Jusqu'ici un laboratoire développant un traitement dans cette indication n'est pas tenu de déposer un PIP sur justification que l'âge médian du diagnostic du MM est de 71 ans et seul 1% des cas survient avant l'âge de 40 ans. L'incidence est de moins de 25 cas rapportés chez les enfants entre 1997 et 2001.

3.2.1.3.2 États-Unis

Le *Pediatric Research Equity Act* (PREA) est le texte de loi régissant la réglementation pédiatrique aux Etats-Unis. Il prévoit dans certains cas bien spécifiques de pouvoir demander un *waiver* pour le dépôt d'évaluation pédiatrique : études impossibles ou hautement irréalisables [72]. Toutefois les produits orphelins sont exclus du champ de ce texte de loi, et peuvent optionnellement suivre la seconde réglementation *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA). En justifiant du caractère orphelin d'un médicament, un laboratoire peut donc être directement exempté de plan de développement pédiatrique. De plus le MM est listé par la FDA comme pathologie étant automatiquement et en totalité exempté de développement pédiatrique. En effet les études cliniques sont impossibles ou hautement impraticables chez l'enfant du fait d'une population pédiatrique avec cette condition trop faible voire inexistante [73].

3.2.1.4 Développement clinique

Les essais cliniques sont un point prépondérant dans le développement de tout produit pharmaceutique. Il s'agit d'établir ou de vérifier des données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et thérapeutiques (efficacité et tolérance) chez l'homme pour un nouveau médicament ayant déjà fait ses preuves lors des stades non-clinique et pré-clinique. Le choix du plan de réalisation des essais cliniques (*design* des études) fait donc partie intégrante de la stratégie réglementaire d'un développeur. La mise sur le marché d'un

médicament est conditionnée par le succès des essais cliniques dans lesquels il aura été testé (notion principale de ratio bénéfice/risque positif). Les résultats de ces essais ont également pris depuis ces dernières années une dimension encore plus importante avec, par exemple, les résultats d'études pivots de phase III qui vont impacter la fixation du prix et du remboursement [74].

En cancérologie, les essais se font chez des patients volontaires dès la phase I et ce tout au long des études jusqu'à la phase IV [75]. Le développement international d'un médicament implique la réalisation d'essais internationaux et multicentriques, compte-tenu notamment des futures vagues d'enregistrement du produit. Il faut ainsi prendre en considération l'ensemble des requis locaux adéquats qui seront néanmoins assouplis du fait du caractère orphelin du médicament. Par exemple, la Russie est un pays protectionniste pour lequel il est normalement obligatoire d'avoir des données cliniques sur des patients russes [76]. Cependant, dans le cas du développement d'un médicament orphelin et des maladies rares, les autorités russes permettent aux développeurs de déposer un dossier d'enregistrement avec les données des essais réalisés en Europe et aux États-Unis. De même au Japon, les essais cliniques menés sur les patients Japonais sont normalement obligatoires pour conduire l'enregistrement d'un médicament dans le pays. Mais sur la base des textes réglementaires locaux et ICH, le PMDA peut décider au cas par cas d'approuver une demande d'enregistrement pour un médicament orphelin sans essais cliniques menés sur le territoire nippon en émettant la quantité de données requises pour appuyer l'autorisation de commercialisation [62]. Comme nous avons pu le voir, la prévalence de cette pathologie est importante au Japon. Ainsi une demande d'AMM reposant sur les données cliniques issues d'essais multicentriques internationaux réalisés par exemple aux États-Unis et en Australie pourrait être envisagée. La population asiatique, et plus particulièrement Japonaise, étant fortement présente dans ces pays, des données pourront être apportées pour cette ethnie.

Afin de pouvoir réaliser ces essais, une demande d'autorisation d'essai clinique doit être préalablement déposée par tout promoteur auprès des autorités concernées selon les procédures suivantes en fonction du pays dans lequel l'investigation est menée. Les essais cliniques sont encadrés par un contexte réglementaire strict, établi sur la base de divers documents et lignes directrices que chaque laboratoire se doit de suivre.

La réglementation des autres pays hors de l'UE et des États-Unis, communément regroupés sous le terme *Rest of the world*, est généralement établie au niveau national. Les exigences réglementaires sont plus ou moins poussées en comparaison de ce qui peut être demandé au niveau européen et américain (**Tableau 5**). Certains dossiers seront ainsi extrêmement allégés. D'autres pays comme le Brésil ont implémenté des exigences très poussées, consolidées et contraignantes émanant d'un mélange entre ce qui peut être demandé dans l'UE et aux États-Unis. Les informations fournies sont ainsi basées sur ce qui a été soumis et approuvé dans l'UE et aux États-Unis. Elles sont généralement très abrégées pour la plupart des pays afin de protéger la propriété intellectuelle du demandeur, et très souvent adaptées afin d'être en accord avec les réglementations et guidances locales.

Tableau 5. Aspects réglementaires du développement clinique aux États-Unis et en Europe

Pays/Zone	États-Unis	UE
Demande d'autorisation d'essai clinique	Communément appelée *Investigational New Drug Application* (IND Application), elle doit être soumise avant le début de la phase I. Il s'agit ici de demander auprès de la FDA une exemption de l'interdiction du transport et de distribution des médicaments expérimentaux entre les différents états. Les différents centres investigateurs participant à l'essai pouvant être répartis sur tout le territoire américain, il est indispensable d'obtenir ce pré-requis pour débuter les études cliniques. Une fois l'ouverture de cette IND, il sera utilisé pour l'ensemble des phases cliniques menées dans le pays et valide durant toute la durée de vie du produit [80]. *Pre-IND meeting* : c'est une première réunion non obligatoire avec la division oncologie/hématologie, dans le cas du MM, du comité CDER (*Center for Drug Evaluation and Research*) au sein de la FDA. Du fait de la pathologie visée, il apparaît important d'établir une communication précoce sur la ligne de conduite à adopter, la présentation et la mise en forme des données dans le dossier IND, mais également concernant les différents protocoles d'études (portée et conceptions des tests de phase I) [81]. Après cette réunion, le dossier complet est soumis auprès de la FDA. A l'intérieur sont retrouvées toutes les informations concernant la préclinique, les différents designs des différentes phases cliniques prévues. La procédure de revue par la FDA est réalisée sous 30 jours. Après ce délai, une absence de nouvelle est considérée comme un accord pour conduire les essais cliniques sur le territoire américain et le promoteur, peut alors débuter la phase I des essais cliniques.	Depuis Mai 2004, la Directive 2001/20/EC transposée puis implémentée en droit national dans l'ensemble des états membres réglemente les essais cliniques dans les 28 pays membres. Elle définit essentiellement les requis pour la soumission des demandes communément appelées *Clinical Trial Application* (CTA). Néanmoins, cela entraine des différences substantielles entre les pays, des requis pays-spécifiques et une série de revues multiples sur la base nationale [77]. En 2009 le *Clinical Trial Facilitation Group* (CTFG), en charge d'une harmonisation des essais cliniques dans l'UE a mis en place la *Voluntary Harmonized Procedure* (VHP) permettant au promoteur d'obtenir une évaluation plus ou moins unique et consolidée des autorités de santé de l'UE pour des essais cliniques multinationaux (au minimum 2 états membres éligibles au processus VHP). Le nouveau Règlement européen (EU) No 536/2014 sur les essais cliniques abrogera la Directive 2001/20/EC. L'implémentation est attendue, après de nombreux reports, pour Octobre 2018. Le but principal est d'obtenir ainsi un cadre unique pour les essais cliniques dans l'UE, et donc d'harmoniser les procédures. Afin de préparer l'implémentation de cette nouvelle réglementation, et de former progressivement les différentes parties prenantes au CTA, des phases pilotes nationales volontaires sont actuellement en vigueur dans certains états membres tels que la France, l'Allemagne, la Belgique, l'Espagne ou encore l'Italie [78 ; 79].

Pays/Zone	États-Unis	UE
Opportunités d'interaction avec les Autorités – soutient durant le développement clinique	Ces réunions avec la FDA peuvent aider à prévenir tout malentendu en ce qui concerne le programme de développement du médicament, assurant une mise à disposition rapide et sûre du traitement pour les patients et évitant des tentatives de correction coûteuses et plus tardives dans le processus [82]. • *End of Phase I meeting* (EOP1) Dès l'obtention des données de la phase I des essais cliniques, un promoteur peut à nouveau demander une réunion avec la FDA. L'objectif principal est d'examiner et de parvenir à un accord sur la conception des essais cliniques de phase II contrôlée, permettant d'appuyer au maximum une décision favorable sur l'AMM du médicament. Cette rencontre avec la FDA est plutôt réservée aux médicaments en développement dans des maladies graves et incapacitantes, telle que le MM. • *End of Phase II meeting* (EOP2) Cette réunion avec la FDA est une des plus importante. En effet elle peut aider à prévenir les malentendus entre autorité de santé et promoteur en ce qui concerne le développement par l'évaluation des résultats, mais aussi du protocole de la phase III et des plans prévus. Il s'agit d'identifier toutes informations supplémentaires et/ou changements nécessaires.	*Protocol Assistance* [83]: format spécialisé des avis scientifiques disponibles pour les promoteurs mettant au point des médicaments orphelins. En plus de conseils scientifiques relatifs à la qualité et à des points non clinique et clinique du projet, un laboratoire pourra recevoir des réponses aux questions liées aux critères d'autorisation d'un médicament orphelin à savoir la démonstration du bénéfice significatif dans l'indication orpheline désignée et la similitude ou la supériorité clinique sur les autres médicaments disponibles. Une réunion de pré-soumission (*Pre-submission Meeting*) environ 30 jours avant le début de la procédure elle même est également possible, permettant d'établir un premier contact avec l'EMA, de présenter le programme de développement du médicament et recevoir des conseils sur les demandes qui seront formulées par la suite [84]. Le *Scientific Advice Working Party* (SAWP) émet une lettre avec l'ensemble de ses réponses sous 40 à 70 jours, avec possibilité d'une discussion entre temps (en cas de désaccords majeurs et impossibilité d'atteindre un consensus). Ce format d'avis scientifique est également disponible à l'échelle nationale dans l'UE sous la forme de discussions plus informelles permettant au promoteur de rapidement discuter des soumissions CTA avec les pays envisagés, mais également de profiter d'une expertise dans une aire thérapeutique. Néanmoins le niveau et la qualité des conseils délivrés est assez disparate.

Protocol assistance de l'EMA en parallèle avec les *Health Technology Assessment Bodies* HTA bodies [85] : Depuis Juillet 2017 avec la création du *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), l'EMA offre la possibilité de consultations parallèles. Le but est de permettre aux développeurs de nouvelles thérapies d'avoir accès à une plateforme unique et ainsi d'obtenir des commentaires à la fois des régulateurs et des organismes d'évaluation des technologies de la santé HTA bodies, ainsi que de tout autre acteur pertinent possible afin que des preuves solides et optimales soient générées dans le but de répondre aussi efficacement que possible aux besoins respectifs de chacune des entités, et ainsi de soutenir la prise de décision relative à l'AMM et au remboursement des nouveaux traitements en même temps.

3.2.2 Stratégie d'enregistrement internationale

En tenant compte des exigences réglementaires et des données épidémiologiques précédemment détaillées (notamment la prévalence du MM dans le monde, permettant de définir la population cible du nouveau traitement et la localisation ainsi que les besoins de santé publique), j'ai souhaité proposer une stratégie d'enregistrement sous la forme de plusieurs vagues de soumission des dossiers de demande d'AMM. Les décisions effectuées lors de l'élaboration du plan de soumission sont primordiales car elles vont conditionner les choix relatifs au retour sur investissement pour le laboratoire (en effet des facteurs d'ordre économique ont un impact important dans les choix de stratégie effectués). La stratégie d'enregistrement est souvent initiée dans les pays dont le marché pharmaceutique est important, et ainsi dotés d'autorités nationales de santé avec une expertise scientifique et réglementaire reconnues comme « référence » par d'autres pays, facilitant ainsi l'accès au marché. Cela permet d'optimiser la durée des procédures qui peuvent être accélérées si le médicament importé est déjà enregistré dans un pays considéré comme pays de référence. Cette notion varie selon les pays, mais elle consiste à reconnaître l'expertise scientifique de certains pays dans lesquels le médicament a été autorisé. L'OMS déclare qu'il appartient à chaque pays de décider quelles sont les autorités de réglementation pharmaceutique qu'il peut considérer comme étant une autorité référente. Ces décisions doivent être basées sur des critères préétablis [86]. L'agence suggère des exemples de critères que les autorités nationales réglementaires pourraient utiliser. Les pays de référence sont ici encore, en général, les régions ICH : l'UE, les Etats-Unis, le Canada et le Japon. Les pays qui reconnaissent ces pays de référence sont notamment en Amérique du Sud tels que la Colombie et l'Argentine, mais

également en Asie du Sud-Est à Singapour ou encore dans la zone Moyen-Orient avec les pays du Maghreb.

Sur la base des éléments évoqués ci-dessus, l'Amérique du Nord, l'UE, la Suisse, l'Australie et le Japon constitueront donc une première vague d'enregistrement. La deuxième vague d'enregistrement se concentrera alors sur les régions suivantes : la Nouvelle-Zélande, l'Union Économique Eurasienne (et notamment la Russie), l'Afrique du Sud et le Brésil.

3.2.2.1 Première vague d'enregistrement

La première vague d'enregistrement pourrait avoir lieu en Europe, aux États-Unis, en Suisse, au Canada, en Australie et au Japon. En effet, les études épidémiologiques ont montré qu'il y avait un besoin médical non comblé pour les populations vulnérables. Les autorités réglementaires de ces pays disposent d'une expertise scientifique adéquate pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'une nouvelle thérapie. En admettant que les essais cliniques auront été réalisés dans ces pays, les autorités seraient alors déjà familières avec le dossier de demande d'AMM et les données pré-cliniques et cliniques. Enfin du fait de l'adoption des conventions ICH par ces 6 zones, une préparation unique de ces soumissions peut être envisagée ou en parallèle.

3.2.2.1.1 Union Européenne

L'Europe représente le deuxième marché pharmaceutique mondial. L'ensemble des 28 états membres de l'UE, mais également la Norvège et l'Islande, sont représentés au sein de l'EMA basée à Londres, avant la relocalisation à Amsterdam en Mars 2019 dans le contexte du Brexit. L'évaluation des dossiers de demande d'AMM est traitée principalement par deux comités : le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) et le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC).

Procédure d'enregistrement en UE [87 ; 88]:
L'article 3 de la Règlementation (EC) No 726/2004 statuant sur l'éligibilité de certains médicaments à bénéficier d'une évaluation en procédure centralisée, ce nouveau traitement tomberait dans son champ d'application sur la base des 2 éléments suivants :

- le statut orphelin
- l'indication et la fonction anticancéreuse

Il s'agit d'une procédure qui dure classiquement 210 jours et qui confère notamment une AMM unique valide dans l'ensemble des états membres, un nom de marque unique et des informations produit (notice patient, RCP) identiques dans toutes les langues officielles de l'UE. Il existe néanmoins la possibilité d'accélérer ce processus après accord du CHMP, permettant ainsi de raccourcir la durée de l'évaluation à 150 jours (**Figure 12**). Cette évaluation accélérée concerne les innovations thérapeutiques présentant un intérêt majeur dans une pathologie aux besoins médicaux non satisfaits.

Les caractéristiques du produit et l'indication thérapeutique envisagée, en support des désignations PRIME et orpheline éventuellement obtenues, supportent généralement de manière suffisante cette requête d'évaluation accélérée lors de la période de pré-soumission.

Deux équipes en charge de l'évaluation du dossier vont être désignées par l'EMA et collaborer tout au long du cycle de vie du médicament :

- un rapporteur et un co-rapporteur membres du CHMP en charge du suivi du dossier tout au long de la procédure
- un rapporteur et un co-rapporteur membres du PRAC en charge des aspects sécurité et pharmacovigilance

Cette équipe principale va être en interaction étroite avec de nombreux autres groupes experts, ainsi que le demandeur de l'AMM lors de rencontres avant le début, mais aussi et surtout pendant la procédure dans le but de clarifier ou de discuter des points précis de sécurité et/ou d'efficacité. Le CHMP, à la fin de la procédure, rend un avis sur l'AMM qu'il transmet à la Commission Européenne pour décision définitive sur l'AMM du produit dans un délai de 67 jours. Le produit devra être mis sur le marché dans les 3 ans suivant l'AMM sinon celle-ci deviendra caduque selon la *Sunset Clause*.

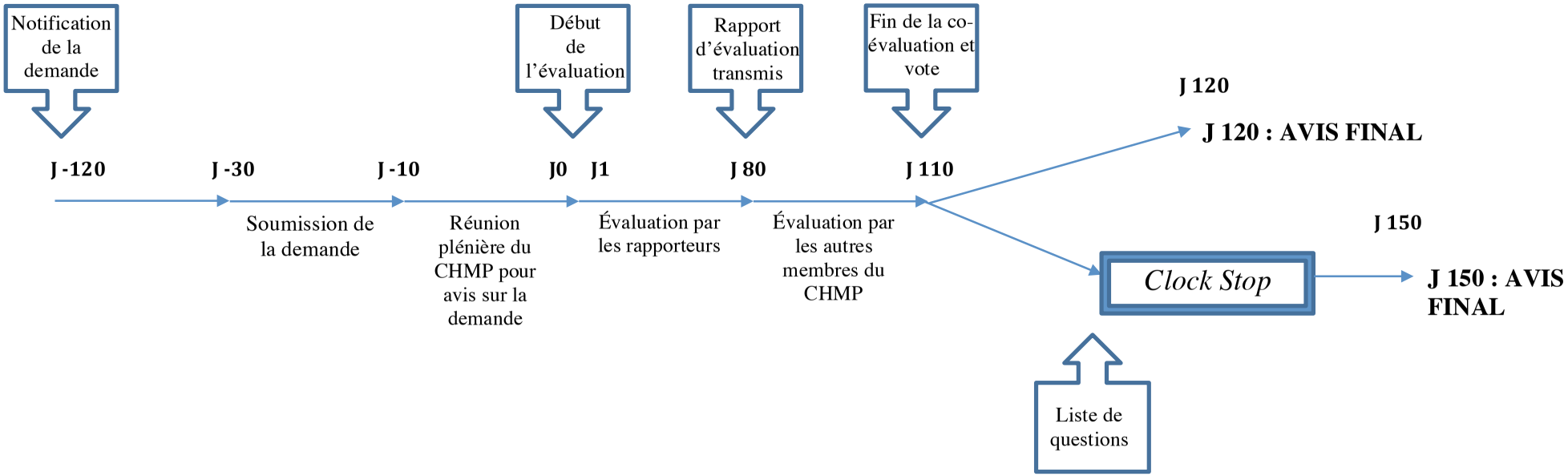

Figure 12. Principales étapes d'une procédure d'enregistrement accélérée à l'EMA

3.2.2.1.2 États-Unis

Les États-Unis représentent le premier marché pharmaceutique mondial. Dans le cas d'un médicament chimique, l'évaluation de la *New Drug Application* (NDA) est effectuée par la division oncologie/hématologie du *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) au sein de la FDA. Il s'agit de la même équipe ayant accompagné le développement clinique depuis l'ouverture de l'IND selon l'Acte du service de santé publique.

Procédure d'enregistrement aux États-Unis [89 ; 90]:
L'enregistrement aux États-Unis est ponctué par de nombreuses interactions avec la FDA, qui s'ajoutent à celles évoquées en amont durant la période de pré-autorisation (**Figure 13**).

Une réunion pré-NDA est demandée en fin de phase III clinique auprès de la FDA au cours de laquelle le CDER réfléchit à la nécessité d'évaluer le produit en *Priority review* ou *Standard review* (**Tableau 6**). La FDA rend son avis sur le statut d'évaluation de la procédure lors de la soumission du NDA par le demandeur. L'évaluation du NDA est menée par les différents groupes d'évaluateurs du CDER (médical, pharmacologie, chimie, biopharmacie, microbiologie, statistiques). L'évaluation scientifique et règlementaire du NDA est encadrée par le *Regulatory Project Manager* (RMP) au sein de la FDA et qui représente le point de contact principal du demandeur.

Les réunions de milieu de cycle (*Mid-cycle meeting*) se concentrent sur les points suivants :

- les principaux éléments de l'évaluation
- mise en place éventuelle d'une réunion avec l'*Advisory Committee* ou comité consultatif
- mise en place éventuelle d'un plan de gestion des risques ainsi que ses objectifs
- discussion sur l'étiquetage
- discussion sur les activités post-AMM à mettre en place

L'*Advisory Committee* est un comité constitué d'experts indépendants dans le domaine du médicament en cours d'évaluation qui apporteront une expertise supplémentaire à l'évaluation. Cette rencontre peut également inclure des associations de patients, des professionnels de l'industrie pharmaceutique, des cliniciens. Il s'agit d'une opportunité pour le demandeur d'AMM d'argumenter et de défendre son projet devant une assemblée publique.

Enfin les réunions de fin de cycle (*Late-cycle meeting*) pendant lesquelles seront discutés avec le CDER :

- les problèmes majeurs identifiés (ex : problème majeur de labelling)
- les informations supplémentaires demandées par la FDA

En cas d'approbation du dossier, la décision finale est notifiée par courrier de la FDA. Cette nouvelle thérapie semble également être éligible aux deux programmes d'approbation de médicaments accélérés suivants :

	Priority review [50]	***Accelerated Approval*** [50]
Cadre réglementaire	*Prescription Drug User Fee Act* de 1992	21 CFR Section 506(c) de l'Acte FD&C
Critères d'éligibilité	Traitement d'une maladie grave ET si approuvé, apporterait une amélioration significative par rapport aux traitement existants (en terme de sécurité ou d'efficacité)	Traitement d'une maladie grave ET fournit généralement un avantage significatif par rapport aux thérapies disponibles ET démontre un effet sur un critère de substitution qui est raisonnablement susceptible de prédire un bénéfice clinique ou sur un paramètre clinique pouvant être mesuré plutôt que la morbidité ou la mortalité irréversible (c'est à dire un critère d'évaluation clinique intermédiaire).
Bénéfices	Ce programme prévoit une évaluation accélérée des médicaments (6 mois au lieu de 10 mois)	Ce programme fournit un accès plus rapide des nouvelles thérapies prometteuses aux patients tandis que le développeur continue de mener des essais cliniques de confirmation.

Tableau 6. Caractéristiques de Priority Review et Accelerated Approval

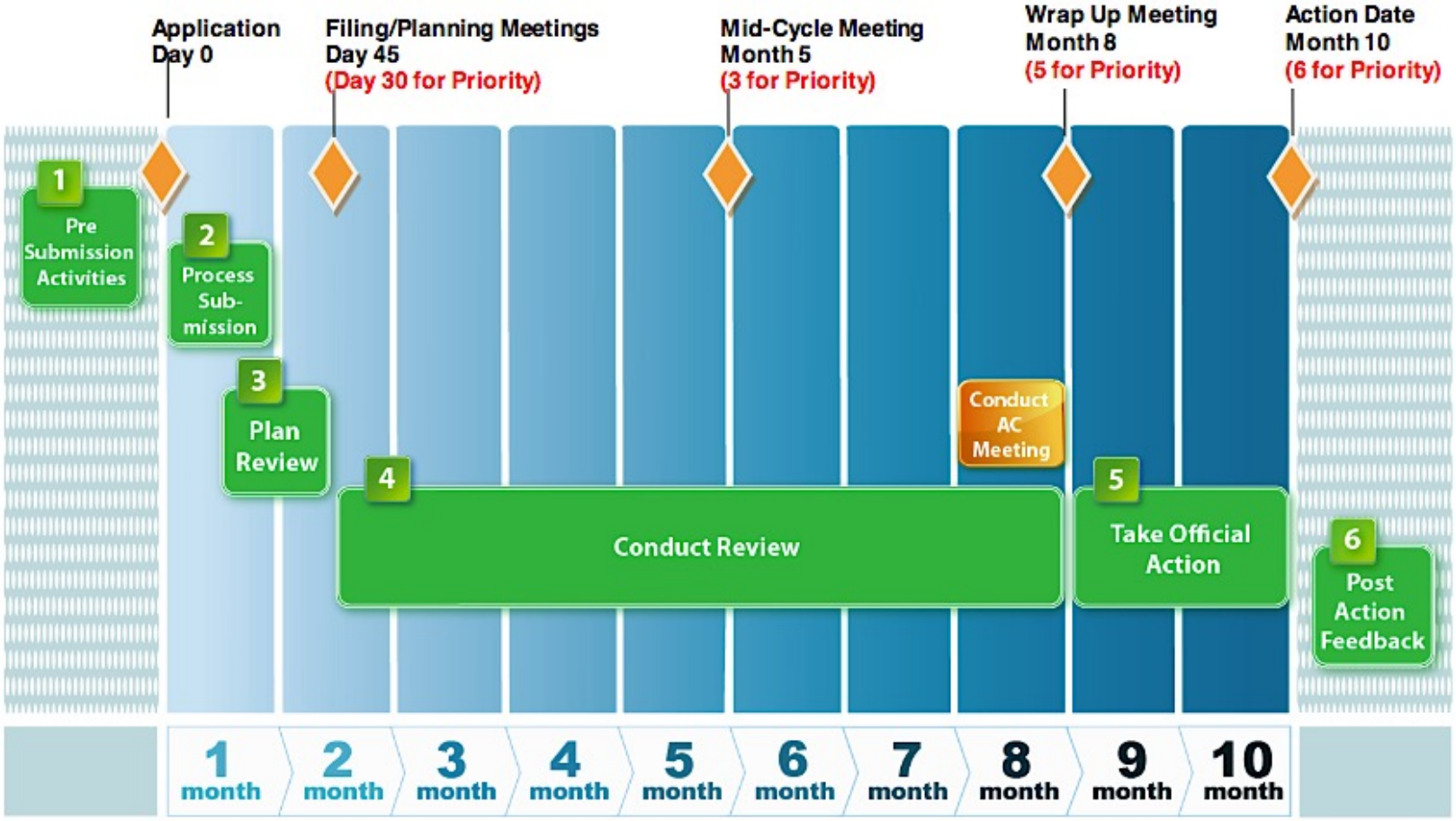

Figure 13. Principales étapes d'une procédure d'enregistrement à la FDA [91]

3.2.2.1.3 Japon

Le Japon représente le premier marché asiatique avec un niveau de vie élevé de la population et un important accès à l'innovation. Le MHLW délivre l'AMM sur la base de l'expertise scientifique communiquée par le PMDA (**Figure 14**).

Procédure d'enregistrement au Japon [92]:
Selon le *Pharmaceutical Affairs Law* (PAL), 2005, une demande de consultation (*Pre-NDA consultation*) peut être effectuée avant de déposer un dossier de demande d'enregistrement d'un nouveau médicament. Le PMDA dispose également d'un programme de consultation actif offrant des conseils et un large éventail de réponses à des questions et problématiques sur le développement et la soumission réglementaire. Ces réunions peuvent avoir lieu tout au long du développement avant les phases 1 et 2.

Pareillement à ce qui est effectué à l'EMA et à la FDA, l'équipe responsable suit le projet à la fois pendant le développement et l'évaluation. La soumission du dossier se fera en format e-CTD en langue japonaise à l'exception des modules 4 et 5 (non-clinique et clinique) qui peuvent être fournis en anglais. Le dépôt du dossier de demande d'AMM, *Japanese New Drug Application* (J-NDA), se fait auprès du PMDA. La durée des différentes étapes peut être considérablement réduite avec l'existence d'une procédure accélérée grâce à un *priority review* dans le cas d'un médicament orphelin.

L'évaluation par le PMDA peut durer entre 9 mois (si procédure accélérée) et 12 mois. Ces délais, même accélérés, demeurent importants. De plus il faut noter qu'ils peuvent être étendus si des réponses aux questions sont exigées par les autorités. Il s'agit donc d'un aspect à prendre en compte lors de l'établissement de la stratégie. Le PMDA conduira une seconde évaluation du dossier afin de renouveler le J-NDA 8 ans après l'approbation.

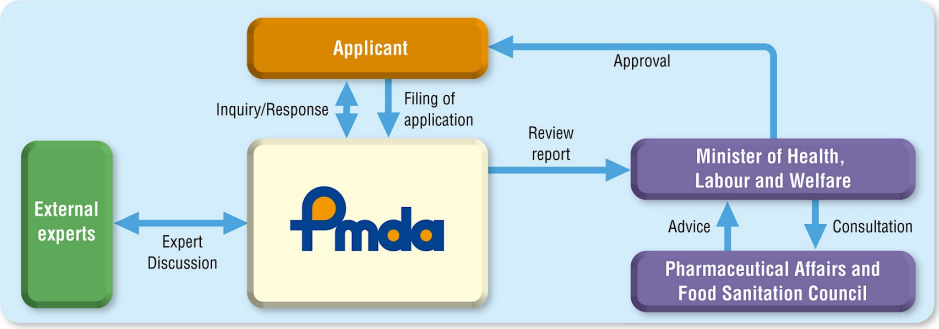

Figure 14. Procédure de revue des demandes d'AMM au Japon [93]

3.2.2.1.4 Canada

Le secteur pharmaceutique représente l'une des industries les plus innovantes au Canada. Le pays est ainsi le 10ème marché pharmaceutique mondial [94]. L'autorité de santé au Canada qui est chargée de l'évaluation des dossiers d'enregistrement est Santé Canada. Dans le cadre d'une nouvelle thérapie dans le MM, cette évaluation est effectuée par la Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments (DGPSA), et notamment le bureau métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction.

Procédure d'enregistrement au Canada :
Sur la base de l'Acte de *Food and Drugs* en vigueur, une « présentation de drogue nouvelle » doit être soumise à la DGPSA. Le dossier doit évidemment démontrer la sécurité, la qualité et l'efficacité du produit. De plus des données relatives au procédé et aux sites de fabrication, ainsi qu'au contrôle qualité sont à renseigner. Curieusement au Canada, il n'existe pas de législation orpheline spécifique et par conséquent pas de désignation orpheline pour un médicament. Toutefois, lorsque la maladie est grave et/ou rare comme le MM, une procédure de *priority review* est possible. Celle-ci permet une évaluation en 180 jours au lieu d'un an pour un médicament classique. La vérification du contenu du dossier et du format dure 45 jours. A l'issue de cette étape, une liste de questions ou une lettre d'acceptation pour évaluation sont émis. Santé Canada offre également la possibilité de rencontres au cours du développement à l'image de ce qui est proposé dans les autres agences.

Les parties qualité, pré-clinique et clinique seront évaluées par les Bureaux compétents de Santé Canada. Durant cette évaluation, nous pourrons recevoir à tout moment des *Clarifaxes* (listes de questions mineures) ou des *Notice of deficiency* (en cas de questions majeures). Si Santé Canada autorise la commercialisation, le demandeur reçoit une *Notice of compliance* (NOC)

3.2.2.1.5 Suisse

L'autorité compétente en Suisse est Swissmedic. En effet, la Suisse ne faisant pas partie de l'UE, elle ne siège donc pas à l'EMA et procède à un organisme d'évaluation indépendante des dossiers d'AMM. Un statut orphelin ainsi qu'une procédure d'évaluation accélérée, comparables à ceux de l'EMA, sont néanmoins retrouvés en Suisse comme détaillé précédemment. Cependant sont exclus les médicaments oncologiques, pour lesquels Swissmedic procède toujours à sa propre évaluation [95].

Procédure d'enregistrement en Suisse :

Sur la base de la loi fédérale LPTh du 15 Décembre 2000 sur les produits thérapeutiques, le dossier sera soumis à Swissmedic dans le but d'obtenir une nouvelle autorisation. La phase d'examen et d'approbation se fera en 140 jours. Néanmoins, la durée totale de d'évaluation est de 21 mois. Ainsi, c'est un délai dont il faudra tenir compte dans la stratégie globale d'enregistrement. L'équipe de SwissMedic effectue deux évaluations à l'issue desquelles, le demandeur doit donner des réponses aux questions posées. Si l'avis de SwissMedic est favorable, un avis d'autorisation sera émis.

3.2.2.1.6 Australie

Contrairement à l'EMA et à la FDA, la TGA ne se considère pas comme un partenaire privilégié pour les développeurs, à moins que des points critiques à discuter soient soulevés. Cependant au cours de ces dernières années, les choses ont tendance à progressivement évoluer comme nous avons pu le voir précédemment dans la section sur la désignation orpheline.

Procédure d'enregistrement en Australie [96]:

Selon le *Therapeutic Good Act*, une demande d'évaluation pour une nouvelle thérapie effectuée auprès de la TGA sera classée en « major application » car elle entrainera une évaluation complète des données et en catégorie 1 car il s'agit d'un nouveau produit à mettre sur le marché. Le format e-CTD étant encore en phase pilote en Australie, le dépôt de dossier complet (la TGA n'acceptant pas de données additionnelles en cours d'évaluation) au format CTD est recommandé. Une réunion de pré-soumission peut être envisagée et appropriée selon les cas et plus particulièrement pour toute nouvelle innovation pharmaceutique. Il s'agit d'une procédure longue qui pourra durer jusqu'à 13 mois, avec des phases de réponses aux questions appelée *consolidated section 31 request*. Néanmoins, la TGA a récemment mis en place un système d'évaluation prioritaire. Dans certains cas, l'*Advisory Committee on Prescription Medicines* (ACPM) peut conseiller la TGA à propos de certains points du dossier. Cette phase pourra durer entre 1 et 2 mois.

3.2.2.2 Deuxième vague d'enregistrement

3.2.2.2.1 Nouvelle-Zélande

Selon le NZ Medicines Act, *Medsafe* est l'autorité de sécurité des médicaments et des dispositifs médicaux de Nouvelle-Zélande responsable de la réglementation et qui veille à ce que les médicaments soient suffisamment sûrs. L'AMM est délivrée par consentement ministériel sur la base de la recommandation émise par *Medsafe* suivant l'évaluation du dossier [97].

Procédure d'enregistrement en Nouvelle-Zélande [98]:
Malgré une prévalence considérable du MM en Nouvelle-Zélande, la procédure d'évaluation d'une demande d'AMM ne pourrait pas être envisagée lors de la première vague d'enregistrement. En effet, *Medsafe* évalue les demandes en fonction de critères établis à l'échelle internationale tels que les lignes directrices publiées par l'EMA, la FDA, Santé Canada ou encore ICH, ainsi que sur la base des rapports d'évaluation mais également des lettres d'approbation dans ces mêmes pays. L'agence effectue une évaluation des données qualité, sécurité et efficacité du médicament. L'évaluation initiale est généralement effectuée en 200 jours. Mais le délai total pour obtenir la décision finale peut varier et dépend de la quantité et de la complexité des informations fournies, et du temps nécessaire au demandeur pour répondre aux questions additionnelles. Une demande d'évaluation prioritaire sur la base d'un besoin clinique important est possible dans le cadre d'une nouvelle substance active.

3.2.2.2.2 Russie et Union Eurasienne

Le marché pharmaceutique Russe est en forte croissance grâce notamment à l'accroissement du pouvoir d'achat et à l'amélioration du circuit de distribution. L'*Eurasian Economic Union* (EEU) ou union économique eurasienne, a été mise en place dès ratification au cours de l'année 2016 par l'état Russe, leader de ce projet, suite à des accords signés en 2015. C'est une association regroupant 5 pays de l'ancien bloc soviétique (Arménie, Biélorussie, Kazakhstan, Kirghizstan et Russie) soit 183 millions d'habitants, visant ainsi à développer un système semblable à celui de l'Union Européenne en termes de libre circulation des biens, services et personnes. Il s'agit donc d'une véritable union économique qui vise la croissance comme la plus rapide de tous les pays émergents (BRICS). L'EEU permet donc de repenser entièrement les stratégies d'enregistrement, de distribution et commercialisation, notamment

dans le secteur pharmaceutique. En effet, de nouvelles procédures d'enregistrement décentralisées et de reconnaissances mutuelles se mettent progressivement en place, avec de nouveaux requis réglementaires, et changements additionnels. La stratégie la plus sûre aujourd'hui serait d'enregistrer dans un premier temps le produit uniquement en Russie qui possède une expertise d'évaluation plus poussée que les 4 autres membres de l'EEU, puis de poursuivre avec une procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée selon les nouveaux processus mis en place. L'AMM est accordée par le Ministère de la Santé Russe.

Procédure d'enregistrement en Russie [99]:

Malgré une expertise plus élevée, il est toutefois assez difficile de pouvoir enregistrer un produit en Russie car la réglementation est en constant remaniement. En 2010, une nouvelle loi sur le médicament a été votée, suivie du dépôt de 3 amendements. De plus aujourd'hui avec la mise en place de l'EEU et les nouvelles exigences réglementaires liées, il faut donc pouvoir associer l'ensemble de ces requis. Les durées des différentes étapes précisées par la suite correspondent aux temps classiques. Néanmoins, celles-ci pourront être considérablement réduites par une demande de procédure accélérée (*fast-track*) dans le cas d'un médicament orphelin. Le dossier est déposé auprès du Ministère de la Santé. L'ensemble de l'expertise pharmaceutique du dossier sera ensuite réalisé par un *Expert Body* appelé le FGBU. Il s'agit du centre scientifique pour l'évaluation des produits médicaux qui est une institution financée par l'État, sous la tutelle du Ministère de la Santé. Le dossier fourni sera au format EEU-CTD (le module 3 qualité est notamment très proche du format ICH). L'ensemble des informations sera traduit en Russe, à l'exception des modules 4 et 5 (non-cliniques et cliniques) qui pourront être soumis en anglais. Le *Normative Document* est un document très important à fournir, il s'agit d'une description complète des méthodes analytiques utilisées pour le contrôle qualité et des spécifications du produit. De plus, bien que ce ne soit pas obligatoire, il est en pratique fortement recommandé de fournir un Certificat de produit pharmaceutique (CPP) d'un pays de référence. Enfin, les certificats GMP seront fournis selon la nouvelle réglementation EEU. Une fois l'AMM ratifiée par les autorités Russes, le titulaire a alors la possibilité de la faire adopter par les pays membres de l'EEU au cours d'une ou plusieurs vagues de reconnaissance mutuelle, ou par la procédure décentralisée (**Tableau 7**).

Reconnaissance mutuelle [99]	Procédure décentralisée [99]
Procédure réalisée en 90 jours maximum, avec *clock-stop* possible pendant 90 jours maximum pour répondre aux éventuelles questions. L'AMM par reconnaissance mutuelle est ensuite approuvée avec une validité dans les pays inclus dans la procédure. En cas de rejet (par 1 ou plusieurs membres de l'EEU), il y a possibilité de faire appel auprès d'un comité d'experts jusqu'à 60 jours après la décision.	Mise en place un peu plus tardivement que la reconnaissance mutuelle. L'enregistrement dans ce cadre comprend deux étapes menées simultanément : l'enregistrement d'un médicament dans l'état de référence avant une reconnaissance du rapport d'expert et enregistrement dans les autres pays.

Tableau 7. Procédures : décentralisée et de reconnaissance mutuelle dans l'EEU

3.2.2.2.3 Afrique du Sud

Le marché pharmaceutique Sud-Africain est en développement. Au cours des 50 dernières années, l'Afrique du Sud a développé une autorité de réglementation pharmaceutique à réputation internationale. Le Conseil de Contrôle des Médicaments (MCC) est un organe statutaire qui régit la conduite d'essais cliniques et l'enregistrement des médicaments et des dispositifs médicaux. Les demandes d'essais cliniques et de l'enregistrement des médicaments et des dispositifs médicaux sont examinés par un comité d'experts externes membres des structures MCC [100].

Procédure d'enregistrement en Afrique du Sud [101]:
Selon le *Medicines and Related Substances Control Act*, il s'agit dans le cas de la thérapie suivante de l'enregistrement d'une nouvelle entité chimique. Une procédure d'évaluation accélérée existe en Afrique du Sud, elle est appelée *Expedited Review Process* et s'applique à des médicaments qui présentent un grand bénéfice thérapeutique et qui sont considérés comme nécessaires en urgence pour guérir des pathologies clés. Toutefois, la durée du processus d'évaluation peut prendre jusqu'à 5 ans.

3.2.2.2.4 Brésil

Le Brésil correspond au huitième marché pharmaceutique mondial et le premier marché d'Amérique du Sud. L'autorité compétente du pays, l'*Agencia National de Vigilancia Sanitaria* (ANVISA), possède une structure basée sur le modèle de la FDA. Comme évoqué en amont, le pays a développé une réglementation locale s'inspirant des 3 zones d'influence USA, UE et Japon, qui en fait aujourd'hui l'une des plus strictes et difficiles à suivre [102].

Procédure d'enregistrement au Brésil [103]:

Pour pouvoir déposer un dossier d'évaluation à l'ANVISA, certaines conditions préalables sont nécessaires :

- une filiale brésilienne ou un distributeur local sont nécessaires pour toute mise sur le marché
- des études de stabilité doivent être menées selon les lignes directrices ICH correspondant à une zone climatique IV B : climat chaud (30°C) et humide (75% d'humidité)
- l'ANVISA réalisera systématiquement une inspection des sites de production déclarés pour s'assurer de la conformité aux BPF
- un certificat d'analyse des lots par un laboratoire local doit être inclus dans le dossier

La procédure d'enregistrement pour un nouveau médicament peut durer de 1 à 2 ans. Le dossier est transmis en portugais et en format e-CTD depuis peu.

3.2.2.3 Autres pays

Ci-après (**Tableau 8**) sont détaillés les éléments favorables et défavorables à l'enregistrement dans certains pays additionnels (enregistrement qui pourrait être envisagé plus tardivement, au cours d'une troisième vague).

Tableau 8. Arguments favorables et défavorables à l'enregistrement dans certains pays additionnels

Pays / zone géographique	Arguments favorables	Arguments défavorables	Commentaires
Corée du Sud	- quatorzième marché pharmaceutique mondial - croissance la plus rapide parmi les pays développés - l'épidémiologie montre un besoin médical non comblé	- contraintes éventuelles dans la phase clinique - évaluation relativement longue - absence de législation orpheline	- possibilité de *bridging* avec le Japon
LATAM (Argentine, Chili, Colombie, Pérou,	- marchés pharmaceutiques importants - besoin médical sur la base des études	- dossier à soumette en Espagnol - réglementations locales et plus ou moins extensives faisant	- certains pays de l'UE ne sont pas très appréciés comme pays de référence - il peut arriver qu'il

Venezuela)	épidémiologiques	émerger des incertitudes - peu d'harmonisation entre les pays - les pays se « targuent » d'avoir l'expertise scientifique nécessaire pour mener l'évaluation mais nécessité de CPP et de pays de référence - absence de législation orpheline : ce concept est perçu comme une problématique des pays riches, ce n'est pas une priorité	y ait une reconnaissance mutuelle entre certains pays
ASEAN*	- harmonisation des exigences réglementaires aux normes ICH - reconnaissance de pays de référence (Singapour) - besoin médical présent - existence d'une législation orpheline à Singapour	- manque de données épidémiologiques - disparités économiques importantes entre les pays - délais d'évaluation variables - contraintes éventuelles en phase clinique (Viêtnam)	- enregistrement envisageable en troisième vague en priorité pour les pays décideurs (Singapour, Malaisie, Thaïlande)
Chine	- marché économique important	- contraintes éventuelles en phase clinique - contraintes réglementaires - absence totale de législation orpheline - évaluation longue - non reconnaissance des brevets internationaux	- prévision du développement clinique et enregistrement séparément des autres pays - enregistrement possible en troisième vague
Maghreb	- acceptation des documents produits par les autorités françaises	- procédures d'évaluation compliquées - manque de données épidémiologiques - absence de législation orpheline	- enregistrement possible en troisième vague avec des données épidémiologiques plus précises
Moyen-Orient	- reconnaissance de pays de référence (pays du Golfe) - harmonisation des exigences réglementaires	- manque de données épidémiologiques pour l'ensemble de la région - région très hétérogène	- enregistrement possible en troisième vague en priorité dans les pays du Golfe puis les autres

*ASEAN – Association des nations de l'Asie du Sud-Est composée de 10 pays : Indonésie, Singapour, Malaisie, Philippines, Thaïlande, Brunei, Viêt-Nam, Laos, Birmanie et Cambodge.

3.3 Conclusion

Nous avons pu voir que le développement, avec une vision globale et mondiale, d'une nouvelle thérapie orale dans le MM apparaît aujourd'hui comme indispensable. Cela est d'autant plus vrai pour le développement de médicament orphelin, afin d'augmenter la faisabilité d'essais cliniques ou encore pour établir la stratégie la plus appropriée afin d'accélérer la disponibilité de la thérapie souvent retardée en raison de priorités commerciales variables de la part du développeur et d'environnements réglementaires relativement difficiles.

La prise en compte des facteurs réglementaires et commerciaux appropriés pour les différentes régions géographiques, ainsi que l'évaluation des options disponibles pour accélérer et/ou réduire les risques de développement d'un produit sont donc des enjeux critiques. La sélection des voix réglementaires non seulement a des impacts sur le programme de développement mais également, et de manière importante, sur l'exclusivité, les délais de revue ainsi que les coûts de soumission.

La stratégie d'enregistrement global envisagée a été élaborée selon plusieurs critères: les données épidémiologiques, le marché pharmaceutique ainsi que les caractéristiques géopolitiques. A la suite de cette analyse, nous avons proposé d'effectuer un enregistrement selon plusieurs vagues successives. Les premiers pays/zones auprès desquels l'enregistrement pourrait être effectué seraient l'UE, les États-Unis, le Japon, le Canada, la Suisse et l'Australie. Par la suite, une seconde vague d'enregistrement pourrait être réalisée en Nouvelle-Zélande, dans l'EEU, en Afrique du sud et au Brésil.

Les deux vagues d'enregistrement proposées pourraient permettre de recueillir des données épidémiologiques et de sécurité afin de confirmer le rapport bénéfice/risque. Cela permettrait alors une mise sur le marché étendue à d'autres pays au cours d'une troisième vague d'enregistrement.

Conclusion générale

Comme nous avons pu le constater, les nouveaux traitements contre le MM ont permis un allongement de la durée des périodes de rémission, de survie et une amélioration de la qualité de vie des patients. Néanmoins, le MM demeure, à ce jour, une pathologie incurable avec un besoin médical non satisfait pour 210 000 patients à travers le monde.

L'introduction en santé d'une nouvelle thérapie orale innovante, à la cible thérapeutique inédite, dans le MM nécessite différents acteurs et dépend de très nombreux facteurs ce qui rend le processus complexe, et les enjeux sont importants. Cela nécessite des expertises très diverses, ainsi qu'une collaboration forte entre le secteur privé et le secteur public.

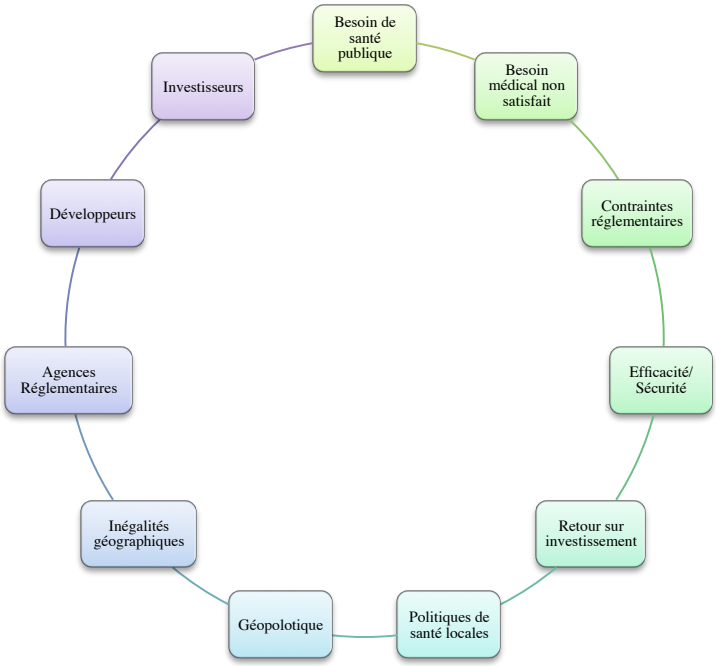

Figure 15. Principaux facteurs à prendre en compte

Le marché mondial du MM est principalement alimenté par l'augmentation du vieillissement de la population, l'augmentation de la population obèse, l'augmentation des dépenses de santé et la pénétration accrue de nouveaux médicaments contre le cancer. En raison de l'échec des traitements actuellement disponibles, et l'apparition de complications liées à l'impasse thérapeutique, il existe une forte demande de traitements efficaces. Cela représente donc un véritable moteur en faveur d'une accélération de la recherche et du développement de

nouvelles thérapies pour traiter le MM.

Les États-Unis, suivis par l'Europe, dominent le marché du fait d'une prévalence plus élevée du MM dans ces économies développées. La situation est facilitée par la présence d'acteurs majeurs dans ces régions (développeurs, agences réglementaires de renom), avec un taux d'approbation plus rapide et des politiques de santé favorables. La principale force de ces marchés est qu'il est capable de supporter de nombreux produits. Il y a une véritable fenêtre pour que de nouveaux médicaments ajoutent des options de traitement supplémentaires pour les patients atteints de MM, et pouvant être utilisés ensemble pour former de nouveaux schémas thérapeutiques plus efficaces. De plus il faut noter l'expiration de brevets d'un certain nombre de traitements qui permettent d'ouvrir la voie à ces nouvelles thérapies à l'impact majeur sur l'espace thérapeutique du MM. Ainsi le développement semble être dans une position favorable pour une mise à disposition prochaine d'une nouvelle thérapie orale dans le MM.

Néanmoins certains obstacles demeurent, dont les principaux sont la prise de conscience croissante des coûts par les fournisseurs de soins de santé, car le lancement et l'extension ultérieure de ces agents pourraient entrainer des dépenses importantes qui pourraient avoir une incidence sur l'absorption de ces médicaments par les patients. L'innovation pharmaceutique progresse à un rythme étonnant, tout comme les défis liés au développement et à la mise sur le marché des médicaments, notamment pour les pays du monde confrontés à un ralentissement de la croissance économique et à des ressources limitées. Chaque partie du monde fait face à ces défis et les aborde différemment, et cela nécessite un engagement à l'échelle globale et à long terme de la part des gouvernements, de la société civile et du secteur privé.

Liste des figures

Figure 1. Hématopoïèse : cascade de différenciation [2] 18
Figure 2. Lymphocytes périphériques et développement du plasmocyte [4] 19
Figure 3. Structure des Immunoglobulines [3] [6] 21
Figure 4. Structure et sites actifs d'une immunoglobuline [3] 22
Figure 5. Exemple d'un plan local de prise en charge du MM : France selon Vidal [14] 31
Figure 6. Prévalence du MM dans le monde (2012) [24] 40
Figure 7. Prévalence du MM en Europe (2012) [27] 42
Figure 8. Tendance chronologique pour la France - MM et plasmocytome [28] 43
Figure 9. Incidence par âge en 2012 - MM et plasmocytome [28] 44
Figure 10. Aperçu des statistiques Américaines du MM depuis 1992 [31] 45
Figure 11. Prévalence du MM en Amérique du Sud (2012) [24] 46
Figure 12. Principales étapes d'une procédure d'enregistrement accélérée à l'EMA 71
Figure 13. Principales étapes d'une procédure d'enregistrement à la FDA [91] 74
Figure 14. Procédure de revue des demandes d'AMM au Japon [93] 75
Figure 15. Principaux facteurs à prendre en compte 84

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification de Durie-Salmon 29
Tableau 2. Revue des spécialités pharmaceutiques autorisées dans le MM dans l'Union Européenne et aux États-Unis 32
Tableau 3. Caractéristiques de Breakthrough Therapy et *Fast Track* 54
Tableau 4. Règlements sur les médicaments orphelins et prévalence de la population par pays [45] 55
Tableau 5. Aspects réglementaires du développement clinique aux États-Unis et en Europe 65
Tableau 6. Caractéristiques de Priority Review et Accelerated Approval 73
Tableau 7. Procédures : décentralisée et de reconnaissance mutuelle dans l'EEU 80
Tableau 8. Arguments favorables et défavorables à l'enregistrement dans certains pays additionnels 81

Bibliographie

[1] InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Cancers du sang - Hémopathies - Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) - Maladie - Les quatre compartiments de l'hématopoïese. [en ligne]. [consulté le 17 Janvier 2017]. Disponible : http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-myeloide-chronique/maladie/les-quatre-compartiments-de-l-hematopoiese.html

[2] Identification d'un nouveau gène suppresseur de tumeur. [en ligne]. [consulté le 17 Janvier 2017]. Disponible : https://presse.inserm.fr/identification-dun-nouveau-gene-suppresseur-de-tumeur/13792/

[3] InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Cancers du sang - Hémopathies - Myélome Multiple (MM) - Maladie - Les lymphocytes. [en ligne]. [consulté le 17 Janvier 2017]. Disponible : http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/maladie/les-lymphocytes.html

[4] Qu'est-ce que le myélome multiple ? - Société canadienne du cancer. [en ligne]. [consulté le 18 Janvier 2017]. Disponible : http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/multiple-myeloma/?region=qc

[5] BIOCHIMIE - Constantes_biologiques_adultes_2009. [en ligne]. [consulté le 18 Janvier 2017]. Disponible : http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf

[6] Comprendre le myélome multiple, INCa, AF3M, avec le soutien financier de la Ligue nationale contre le cancer, octobre 2015. [en ligne]. [consulté le 17 Janvier 2017]. Disponible : http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Comprendre-le-myelome-multiple

[7] InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Cancers du sang - Hémopathies - Myélome Multiple (MM). [en ligne]. [consulté le 17 Janvier 2017]. Disponible : http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple.html

[8] AF3M Association Française des Malades du Myélome Multiple Accueil. [en ligne]. [consulté le 27 décembre 2015]. Disponible : http://www.af3m.org/

[9] Rajkumar S. V et Kumar S. Multiple Myeloma : Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc. 2016 ; 91(1) : 101-119

[10] Poly-hémato. [en ligne]. [consulté le 6 janvier 2016]. Disponible : http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Referentiel_national_Hemato/166.pdf

[11] Poly-hémato. [en ligne]. [consulté le 6 janvier 2016]. Disponible : http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Referentiel_national_Hemato/166.pdf

[12] Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Myélome multiple. Guide patient – affection longue durée - La prise en charge du myélome multiple. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/ald_30_gp__myelome_web.pdf

[13] Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Myélome multiple. Guide patient – affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Myélome multiple. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf

[14] eVIDAL reco. [en ligne]. [consulté le 8 janvier 2016]. Disponible : http://www.evidal.fr.lama.univ-amu.fr/showReco.html?recoId=4027#d4685e183

[15] Torimoto. Y et al. Current therapeutic strategies for multiple myeloma. International Journal of Clinical Oncology. 2015. 20(3) : 423–430

[16] Heads of Medicines Agencies: MRI Product Index. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible: https://mri.cts-mrp.eu/Human/

[17] European Medicines Agency - Find medicine - European public assessment reports. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=multiple+myeloma&searchType=ti&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics

[18] Recherche et développement pour le myélome multiple - Société canadienne du cancer. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/research/?region=on

[19] Drugs Approved for Multiple Myeloma. National Cancer Institute. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/multiple-myeloma

[20] Multiple Myeloma: Treatment Options. Cancer.Net. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : https://www.cancer.net/cancer-types/multiple-myeloma/treatment-options

[21] Stavric S. G et al. How is patient care for multiple myeloma advancing? Expert Review of Hematology. 2017. 10(6) : 551-561

[22] J. Ferlay et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012, European Journal of Cancer. 2013. 49 : 1374-1403

[23] Worldwide data | World Cancer Research Fund International. [en ligne]. [consulté le 10 Janvier 2017]. Disponible : http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data

[24] GLOBOCAN | Online analysis – Map. [en ligne]. [consulté le 11 Janvier 2017]. Disponible : http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx

[25] Myeloma incidence statistics | Cancer Research UK. [en ligne]. [consulté le 11 Janvier 2017]. Disponible : http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence#heading-Eight

[26] Orphanet | Prévalence des maladies rares par ordre alphabétique. [en ligne]. [consulté le 27 décembre 2015]. Disponible : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf

[27] EUCAN Factsheets | Multiple myeloma and immunoproliferative diseases. [en ligne]. [consulté le 28 décembre 2015]. Disponible : http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=39#block-map-a

[28] A. Monnereau et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 – Partie 2 : Hémopathies malignes (2013). [en ligne]. [consulté le 28 décembre 2015]. Disponible : http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers#toc-donn-es-globales

[29] Les cancers en France, Les Données, INCa, janvier 2014. [en ligne]. [consulté le 28 décembre 2015]. Disponible : http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers#toc-donn-es-globales

[30] Key Statistics for Multiple Myeloma. [en ligne]. [consulté 21 Juillet 2018]. Disponible : http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-key-statistics

[31] Myeloma | SEER Stat Fact Sheets. [en ligne]. [consulté le 21 Juillet 2018]. Disponible : http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html

[32] Statistiques sur le myélome multiple - Société canadienne du cancer. [en ligne]. [consulté le 21 Juillet 2018]. Disponible : http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/statistics/?region=qc

[33] Myeloma statistics | Cancer Australia. [en ligne]. [consulté le 21 Juillet 2018]. Disponible : https://canceraustralia.gov.au/affected-cancer/cancer-types/myeloma/myeloma-statistics

[34] Australian Institute of Health and Welfare | Cancer in Australia 2017. [en ligne]. [consulté le 21 Juillet 2018]. Disponible : https://www.aihw.gov.au/getmedia/3da1f3c2-30f0-4475-8aed-1f19f8e16d48/20066-cancer-2017.pdf.aspx?inline=true

[35] S. Ozaki et al. Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma, Blood Cancer Journal. 2015. 5.

[36] HOME. Cancer information Service, National Cancer Center Japan. [en ligne]. [consulté le 21 Juillet 2018]. Disponible : https://ganjoho.jp/en/index.html

[37] Kim. K et al. Clinical profiles of multiple myeloma in Asia—An Asian Myeloma Network study. American Journal of Hematology. 2014. 89 (7) : 751-756

[38] Facteurs de risque du MM - Société canadienne du cancer. [en ligne]. [consulté le 13 Avril 2018]. Disponible : http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/risks/?region=qc

[39] Risk Factors for Multiple Myeloma. [en ligne]. [consulté le 13 Avril 2018]. Disponible : https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/causes-risks-prevention/risk-factors.html

[40] Kumar. S. et al. Risk of Progression and Survival in Multiple Myeloma Relapsing After Therapy with IMiDs and Bortezomib: A Multicenter International Myeloma Working Group Study. Leukemia. 2012. 26(1) : 149–157

[41] Usmani. S. et al. Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. Oncologist. 2016. 21(11): 1355–1361.

[42] Cheung WY. Difficult to swallow: issues affecting optimal adherence to oral anticancer agents. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013 : 265-270.

[43] Partridge AH et al. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. J Natl Cancer Inst. 2002. 94 : 652-661.

[44] Schneider S. M et al. Interventions to promote adherence with oral agents. Semin Oncol Nurs. 2011. 27 : 133-141

[45] Monica Siegenthaler et William Sietsema. Global Pharmaceutical and Biologics Regulatory Strategy. The Regulatory Affairs Professionnals Society. 2016

[46] European Medicines Agency - Overview - Supporting SMEs. [en ligne]. [consulté le 22 Novembre 2017]. Disponible :
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_000059.jsp&mid=WC0b01ac05800240cc

[47] European Medicines Agency - Research and development - PRIME: priority medicines. [en ligne]. [consulté le 22 Novembre 2017]. Disponible :
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439

[48] European Medicines Agency - Factsheet: PRIME at a glance. [en ligne]. [consulté le 22 Novembre 2017]. Disponible : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2016/03/WC500202670.pdf

[49] European Medicines Agency - List of products granted eligibility to PRIME. [en ligne]. [consulté le 21 Juillet 2018]. Disponible :
http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500214862

[50] FDA. Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics. [en ligne]. [consulté le 22 Novembre 2017]. Disponible :
https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM358301.pdf

[51] FDA CDER/CBER. NDA and BLA Approval Reports - Breakthrough Therapy Approvals. [en ligne]. [consulté le 22 Juillet 2018]. Disponible :
https://wayback.archive-it.org/7993/20170406061608/https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/UCM481542.pdf

[52] FDA CDER/CBER. NDA and BLA Approval Reports - Fast Track Approvals for Drugs. [en ligne]. [consulté le 22 Juillet 2018]. Disponible :

https://wayback.archive-it.org/7993/20170406061603/https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/UCM216527.pdf

[53] Gammie T. et al. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. Plos one. 2015.

[54] European Medicines Agency - Orphan designation - Applying for orphan designation. [en ligne]. [consulté le 1er Novembre 2017]. Disponible : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000519.jsp&mid=WC0b01ac05804ece5e

[55] Regulation (EC) No 141/2000 of the european parliament and of the council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. [en ligne]. [consulté le 1er Novembre 2017]. Disponible : http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF

[56] EMA/710915/2009 Rev. 14. Guidance for sponsors submitting an application via the current existing submission process until 19 Sept 2018. [en ligne]. [consulté le 1er Novembre 2017]. Disponible : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003769.pdf

[57] European Medicines Agency - Human medicines - Rare disease (orphan) designations. [en ligne]. [consulté le 22 Juillet 2018]. Disponible : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?searchType=Disease&status=Positive&status=Negative&status=Withdrawn&status=Expired&mid=WC0b01ac058001d12b&curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Forphan_search.jsp&keywordSearch=Submit&keyword=multiple+myeloma&alreadyLoaded=true&searchkwByEnter=false&pageNo=1

[58] eCFR — Code of Federal Regulations. [en ligne]. [consulté le 27 janvier 2016]. Disponible : https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2013-06-12/pdf/2013-13930.pdf

[59] FDA Orphan Drug Designation 101 [en ligne]. [consulté le 27 janvier 2016]. Disponible : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2014/03/WC500164160.pdf

[60] FDA. 21 CFR 316. Orphan Drug Regulations. [en ligne]. [consulté le 22 Juillet 2018]. Disponible : https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm?StartRow=1&EndRow=25

[61] Ministry of Health, Labour and Welfare. The Article 77-2 of the Pharmaceutical Affairs Law. [en ligne]. [consulté le 27 janvier 2016]. Disponible :

http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/dl/05.pdf

[62] Ministry of Health, Labour and Welfare: Pharmaceuticals and Medical Devices. [en ligne]. [consulté le 27 janvier 2016]. Disponible : http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/orphan_drug.html

[63] Swissmedic. HD-Guidance document Orphan Drug. [en ligne]. [consulté le 9 Novembre 2017]. Disponible : https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjvtea75LXcAhUFbcAKHVGaAW0QFggrMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.swissmedic.ch%2Fdam%2Fswissmedic%2Fen%2Fdokumente%2Fzulassung%2Fzl%2Fzl100_00_001d_mberlaeuterungenzuorphandrugs.pdf.download.pdf%2FZL100_00_001e_WL%2520Guidance%2520document%2520Orphan%2520Drug.pdf&usg=AOvVaw06oYRYdNKuwEslFFyS4GIN

[64] Swissmedic. Médicaments importants pour des maladies rares. [en ligne]. [consulté le 23 Juillet 2018]. Disponible : https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/medicaments-importants-pour-des-maladies-rares----medicaments-or.html

[65] Federal Register of Legislation - Australian Government. [en ligne]. [consulté le 9 Novembre 2017]. Disponible : https://www.legislation.gov.au/Series/F1996B00406

[66] Administration, Australian Government Department of Health Therapeutic Goods. Orphan Drug Program Reforms. Therapeutic Goods Administration (TGA). [en ligne]. [consulté le 9 Novembre 2017]. Disponible : https://www.tga.gov.au/orphan-drug-program-reforms

[67] Administration, Australian Government Department of Health Therapeutic Goods. Orphan Drug Designation Eligibility Criteria. Therapeutic Goods Administration (TGA). [en ligne]. [consulté le 9 Novembre 2017]. Disponible : https://www.tga.gov.au/publication/orphan-drug-designation-eligibility-criteria

[68] Administration, Australian Government Department of Health Therapeutic Goods. Orphan drug designation A step-by-step guide for prescription medicines. Therapeutic Goods Administration (TGA). [en ligne]. [consulté le 9 Novembre 2017]. Disponible : https://www.tga.gov.au/sites/default/files/orphan-drug-designation.pdf

[69] Administration, Australian Government Department of Health Therapeutic Goods. Orphan Drug Designation prior to 1 July 2017. Therapeutic Goods Administration (TGA). [en ligne]. [consulté le 23 Juillet 2018]. Disponible : http://www.tga.gov.au/orphan-drugs

[70] Addendum to ICH E11: clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11 (R1). [en ligne]. [consulté le 5 Octobre 2017]. Disponible :

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/E11-R1EWG_Step4_Addendum_2017_0818.pdf

[71] EMA/973755/2011 – European Medicines Agency decision. [en ligne].[consulté le 23 Juillet 2018]. Disponible : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/12/WC500119981.pdf

[72] FDA. Guidance for Industry How to Comply with the Pediatric Research Equity Act. [en ligne]. [consulté le 30 janvier 2016]. Disponible : http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm079756.pdf

[73] FDA. Adult-Related Conditions that qualify for a waiver because they rarely or never occur in pediatric. [en ligne]. [consulté le 23 Juillet 2018]. Disponible : https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM531157.pdf

[74] EU 10 – Eudralex – VOLUME 10 – Rules for governing medicinal products in the European Union – Guidelines for clinical trials. [en ligne]. [consulté le 26 Septembre 2017]. Disponible: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/

[75] Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4), Décembre 2012. [en ligne]. [consulté le 26 Septembre 2017]. Disponible: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf

[76] Abdrachitov R. New Regulatory Landscape for clinical trials in Russia. [en ligne]. [consulté le 26 Septembre 2017]. Disponible : http://pharma.flemingeurope.com/webdata/2069/Regulatory%20environment%20in%20Russia%20.pdf

[77] EU Directive 2001/20/EC – European Commission – Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. [en ligne]. [consulté le 26 Septembre 2017]. Disponible: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf

[78] CTFG//VHP/2016/Rev6 (June 2016) – Guidance document for a Voluntary Harmonised Procedure for the assessment of multinational Clinical Trial Applications – HMA & CTFG. [en ligne]. [consulté le 26 Septembre 2017]. Disponible : http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2016_06_CTFG_VHP_guidance_for_sponsor_v4.pdf

[79] Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the council – Clinical Trial Regulation of 16 April 2014 - on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and Repealing Directive 2001/20/EC. . [en ligne]. [consulté le 26 Septembre 2017]. Disponible : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf

[80] FDA CDER/CBER. Investigational New Drug (IND) Application. [en ligne]. [consulté le 26 Septembre 2017]. Disponible : https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/default.htm#preIND

[81] FDA CDER/CBER. Pre-IND Consultation Program. [en ligne]. [consulté le 26 Septembre 2017]. Disponible : https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/Overview/default.htm

[82] FDA. Guidance for Industry Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants. [en ligne]. [consulté le 26 Septembre 2017]. Disponible : https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm079744.pdf

[83] European Medicines Agency - Research and development - Scientific advice and protocol assistance. [en ligne]. [consulté le 26 Septembre 2017]. Disponible : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9

[84] European Medicines Agency - Scientific advice and protocol assistance - How to submit a scientific advice or protocol assistance request. Pre-submission meeting. [en ligne]. [consulté le 26 Septembre 2017]. Disponible : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000057.jsp&mid=WC0b01ac05800229bf

[85] Early Dialogues – EUnetHTA. [en ligne]. [consulté le 26 Septembre 2017]. Disponible : https://www.eunethta.eu/services/early-dialogues/

[86] Organisation Mondiale de la Santé. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16166f/s16166f.pdf

[87] European Medicines Agency - Human regulatory - Marketing autorisation. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001595.jsp&mid=WC0b01ac0580b18a3d

[88] European Medicines Agency - Marketing authorisation - Pre-authorisation guidance. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000167.jsp&mid=WC0b01ac0580b18196

[89] The Drug Development Process - Step 4: FDA Drug Review. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405570.htm

[90] CDER. FDA. New Drug Application (NDA). [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/NewDrugApplicationNDA/default.htm

[91] CDER 21st Century Review Process Desk Reference Guide. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible: https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/cder/manualofpoliciesprocedures/ucm218757.pdf

[92] Points to Be Considered by the Review Staff Involved in the Evaluation Process of New Drug (FINAL). [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible: https://www.pmda.go.jp/files/000153830.pdf

[93] Reviews | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible: https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/0001.html

[94] Santé Canada. Comment les médicaments sont examinés au Canada. Éducation et sensibilisation. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/feuillets-information/comment-medicaments-sont-examines-canada.html

[95] Swissmedic. HD-Guidance document. Authorisation human medicine under Art. 13 ATP. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/zulassung/zl/zl000_00_001d_vvanleitungzulassungimauslandbereitszugelassenerhu.pdf.download.pdf/ZL000_00_004e_WL%20Guidance%20document%20Authorisation%20human%20medicine%20under%20Art%2013%20ATP.pdf

[96] Administration, Australian Government Department of Health Therapeutic Goods. Prescription Medicines Registration Process. Therapeutic Goods Administration (TGA). [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : https://www.tga.gov.au/prescription-medicines-registration-process

[97] Medsafe's Evaluation and Approval Process. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : http://medsafe.govt.nz/Consumers/Safety-of-Medicines/Medsafe-Evaluation-Process.asp

[98] Guideline on the Regulation of Therapeutic Products in New Zealand. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : http://www.medsafe.govt.nz/regulatory/Guideline/GRTPNZ/Part2.pdf

[99] Grata international. Registraton of medicines in the eurasian economic union. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : http://www.gratanet.com/up_files/russia-medications-registration-Mar2018-eng.pdf

[100] SAHPRA - South African Health Products Regulatory Authority. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : http://www.mccza.com/About

[101] Department of health. Medicines and related substances Act, 196. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : http://www.mccza.com/documents/959cb9e1Test.pdf

[102] Anvisa. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : http://portal.anvisa.gov.br/english

[103] Distribution and Marketing of Drugs in Brazil: Overview. [en ligne]. [consulté le 7 Juillet 2018]. Disponible : https://uk.practicallaw.thomsonreuters.com/Browse/Home/International/DistributionandMarketingofDrugsGlobalGuide?comp=pluk&transitionType=Default&contextData=(sc.Default)

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.