



HAL
open science

Accès précoce des médicaments au marché (2004-2019)

Manon Dutouya

► **To cite this version:**

Manon Dutouya. Accès précoce des médicaments au marché (2004-2019). Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03160757

HAL Id: dumas-03160757

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03160757>

Submitted on 5 Mar 2021

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n°66

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Dutouya, Manon

Née le 6 avril 1993 à Dax

Le 3 Juillet 2020

**ACCÈS PRÉCOCE DES MÉDICAMENTS AU MARCHÉ
(2004 – 2019)**

Sous la direction de : Marie BAUMEVIEILLE

Membres du jury :

Mme BAUMEVIEILLE, Marie
Mme PULON, Céline
Mme ZIOUANI AMMOR, Sonia

Présidente
Examinatrice
Examinatrice

REMERCIEMENTS

A ma présidente et directrice de thèse, Madame Marie Baumevieille,

Docteur en pharmacie, Maitre de conférences des Universités, rattachée au laboratoire de droit et économie pharmaceutiques de l'Université de Bordeaux, praticien attaché au centre d'addictovigilance de Bordeaux,

Pour le temps que vous m'avez accordé et le temps dédié à cette thèse malgré vos nombreuses sollicitations, veuillez accepter toute ma gratitude et mon respect.

A Madame Céline Pulon,

Docteur en pharmacie, Enseignante contractuelle rattachée au laboratoire de droit et économie pharmaceutiques de l'Université de Bordeaux,

De me faire l'honneur de faire partie de mon jury, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et mes sincères remerciements.

A Madame Sonia Ziouani Ammor,

Docteur en pharmacie, Pharmaceutical assessor au Scottish Medicines Consortium,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury, mais également pour m'avoir accompagnée, soutenue et encouragée dans les premiers pas de ma vie professionnelle. En plus d'avoir été une collègue remarquable, j'ai la chance d'avoir trouvé une véritable amie.

A ma mère et Yannick,

Pour avoir été mes mécènes, comptables, secrétaires, plombiers, peintres, avocats, docteurs, taxi, agents immobiliers, négociateurs, électriciens et j'en passe. Pour être restés auprès de moi et m'avoir soutenue quand toute ma vie s'effondrait. Pour avoir réussi à me supporter quand moi-même je ne supportais plus rien. Il n'y a pas de mots assez forts pour vous exprimer toute ma gratitude et l'amour que je vous porte. Je n'y serai pas arrivé sans vous. Merci.

A mes grands-parents,

Tous les quatre, qui n'auraient pas pu me donner meilleur exemple dans la vie que celui de leur acharnement, combativité, goût du travail et l'envie de les rendre fiers comme eux me rendent fiers.

A mon parrain et ses deux petits monstres,

Que j'aime infiniment.

A mes meilleures amies,

Mes deux Alice, Cécile, Paulayne, Romane, Shaeneze, Tina. Parce que si je n'ai pas toujours tout bien fait dans ma vie, vous avoir choisies pour amies est l'une des choses dont je suis le plus fière.

A Binomio, Harold, Julia, Seb, Vilette,

Parce que vous avez rendu absolument tout plus sympa, plus drôle et plus supportable pendant ces longues années d'études. Merci pour tous ces moments partagés que cela soit en soirée, en cours, en TP, à la bibliothèque, à mon appartement, à BDT, ou autre, j'ai trouvé des amis pour la vie.

A William, Fabien, Bertrand,

Qui ont toujours été là, encouragée et soutenue. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi et que vous continuez de faire malgré la distance et le temps qui passe.

A mes amies du basket,

Avec qui j'ai grandi, ri à en avoir mal au ventre, pleuré quand nécessaire et qui m'ont donné la majorité de mes meilleurs souvenirs de jeunesse.

A Clara,

Pour avoir été ma première amie au Canada et m'avoir accueillie à bras ouverts. Pour avoir été une colocataire si facile à vivre et une amie sans faille. Merci, et reviens vite !

A Curtis, Morgan, Carla, Dominique, Lily,

Mes colocataires et amis. Pour m'avoir supportée avec mon accent français et m'avoir fait me sentir chez moi et en famille à des milliers de kilomètres.

A mon Papa,

L'homme de ma vie. Ou que tu sois j'espère que tu es fier de moi. Tu me manques tellement.

A Mathilde,

Partie rejoindre mon papa trop tôt. Tu me manques Razmu.

Aux 130 victimes des attentats de Paris, Fluctuat Nec Mergitur.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	7
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES ANNEXES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	15
I. Spécificités de l'accès précoce des médicaments au marché	17
A. Principes juridiques applicables à l'AMM dans l'Union Européenne	17
1. Développement du médicament et constitution du dossier de demande d'AMM	17
1.1. Les aspects généraux	17
1.2. Le dossier EU-CTD	22
2. Les procédures européennes de mise sur le marché	25
2.1. La procédure centralisée	27
2.2. Les procédures associées à des décisions nationales	32
a. La procédure de reconnaissance mutuelle (RMP)	32
b. La procédure décentralisée	34
B. L'accès précoce des médicaments au marché : des approches multiples	38
1. Les bases juridiques européennes	41
1.1. L'évaluation accélérée	41
a. Critères d'éligibilité	41
b. Procédure	42
1.2. L'AMM conditionnelle	44
a. Critères d'éligibilité	44
b. Procédure	45
1.3. L'AMM dans des circonstances exceptionnelles	47
a. Critères d'éligibilité	47
b. Procédure	47
1.4. Usage compassionnel (Compassionate Use)	51
a. Critères d'éligibilité	51
b. Procédure	53
c. Différence avec l'usage compassionnel individuel (Named Patient Programme (NPP))	54
2. Apport des programmes PRIME et <i>Adaptative pathway</i> du ressort de l'EMA	55
2.1. Le programme PRIME	57
a. Critères d'éligibilité	57
b. Procédure	58
c. Apport du programme PRIME	60
2.2. Le programme <i>Adaptative pathway</i>	63
a. Critères d'éligibilité	64
b. Procédure	66
c. Apport du programme <i>Adaptative pathway</i>	68
3. Les spécificités nationales	69
3.1. En France : l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)	70
a. Critères d'éligibilité	70
b. Procédure	73

3.2. Au Royaume-Uni : La désignation « <i>Promising Innovative Medicine</i> » (PIM) et le programme d'accès anticipé « <i>Early Access to Medicines Scheme</i> » (EAMS)	76
a. Principe	76
b. Processus	76
II. Analyse de l'impact des différents processus de mise sur le marché anticipée	80
A. Les processus associés à la procédure centralisée	82
1. Données chiffrées pour un accès anticipé au marché	84
1.1. Taux de réussite des demandes pour un accès anticipé au marché	84
1.2. Les raisons d'une issue non favorable aux demandes de mise sur le marché anticipée	87
2. Représentation des aires thérapeutiques dans les processus d'accès anticipé au marché	89
3. Représentation des médicaments orphelins et justification du besoin médical dans les processus d'accès anticipé au marché	92
3.1. Représentation des médicaments orphelins	92
3.2. Justification du besoin médical	95
4. Dialogues avec le monde de la santé	97
4.1. Les avis scientifiques	97
4.2. Autres dialogues mis en place avec les différents acteurs du monde de la santé	101
5. Lien entre évaluation accélérée et processus de mise sur le marché anticipée	104
5.1. Évaluation accélérée, AMM conditionnelle et dans des circonstances exceptionnelles	104
5.2. Évaluation accélérée et programme PRIME	105
6. Profil des demandeurs d'autorisation de mise sur le marché anticipée	106
B. Usage compassionnel dans les États Membres	109
1. Le manque d'harmonisation des programmes d'usage compassionnel en Europe	109
2. Nombre de médicaments concernés en France et au Royaume-Uni	112
3. Aires thérapeutiques des médicaments utilisés pour usage compassionnel en France et au Royaume-Uni	115
4. Réflexions autour des programmes d'usage compassionnel	118
4.1. Le champ juridique des programmes d'usage compassionnel en tension avec le concept « d'innovation »	118
4.2. Intérêts des programmes compassionnels pour le recueil des données d'utilisation en vie réelle (« <i>Real World Data</i> » ou « <i>Real World Evidence</i> »)	119
CONCLUSION	121
BIBLIOGRAPHIE	157

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Vue d'ensemble du développement d'un médicament (19).....	21
Figure 2 : La pyramide du <i>Common Technical Document</i> (CTD)(21).....	23
Figure 3 : Implication des différents comités durant le développement du médicament (23) 28	
Figure 4 : Calendrier standard de l'évaluation d'une procédure centralisée avec un arrêt de l'horloge.....	30
Figure 5 : Calendrier standard de l'évaluation d'une procédure centralisée avec deux arrêts de l'horloge.....	31
Figure 6 : Calendrier de l'évaluation d'une procédure de reconnaissance mutuelle.....	33
Figure 7 : Calendrier de l'évaluation d'une procédure décentralisée	36
Figure 8 : Calendrier accéléré de l'évaluation d'une procédure centralisée	41
Figure 9 : Logo présent sur les médicament faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire conformément au considérant 4 du règlement (UE) n°198/2013 (43)	46
Figure 10 : Calendrier de la procédure d'évaluation des candidatures au programme PRIME	59
Figure 11 : Critères d'éligibilité au programme <i>Adaptative pathway</i> (figure issue de la traduction de l'organigramme publié sur le site de l'EMA)(55)	65
Figure 12 : Le parcours du médicament pour un accès au marché et aux patients dans le cadre d'un usage compassionnel au Royaume-Uni (78)	79
Figure 13 : Nombre de demandes d'AMM conditionnelles (2006 - 2015)(41)	84
Figure 14 : Vue d'ensemble des demandes d'éligibilité au programme PRIME reçues par l'EMA (mars 2016 - mars 2018)(53)	85
Figure 15 : Justification du refus d'AMM conditionnelles (N=22)(2006 - 30 juin 2016)(figure issue de la traduction d'une des figures du rapport sur les dix ans d'AMM conditionnelles)(41)	87
Figure 16 : Demandes d'éligibilité au programme PRIME par aires thérapeutiques (mars 2016 - mars 2018)(53).....	90
Figure 17 : Classement par aires thérapeutiques des médicaments ayant reçu une AMM conditionnelle (2006 - juin 2016)(41).....	90
Figure 18 : Classement par aires thérapeutiques des médicaments ayant reçu une évaluation d'AMM accélérée (1 ^{er} janvier 2010 - 31 décembre 2018)	91
Figure 19 : Classement par aires thérapeutiques des médicaments ayant une AMM dans des circonstances exceptionnelles (1 ^{er} janvier 2010 - 31 juin 2019)	91

Figure 20 : Proportion de médicaments orphelins par processus d'accès anticipé sur le marché	93
Figure 21 : Classification par la revue Prescrire des AMM conditionnelles (2006 - 2014)(93)	96
Figure 22 : Nombre d'avis scientifiques (ou d'assistance protocolaire) rendus par le CHMP concernant l'éligibilité à l'AMM conditionnelle (2005 à 2015)(41)	98
Figure 23 : Temps de prolongement global de la date limite pour l'obtention de données complètes liées à l'AMM conditionnelle (accomplissement de toutes les obligations spécifiques)(2006 - 30 juin 2016)(41)	103
Figure 24 : Vue d'ensemble de la proportion de programmes d'usage compassionnel de cohorte et de mise à disposition d'un médicament sans AMM à titre nominatif en Europe (données en septembre 2019)	109
Figure 25 : Évolution du nombre de patients inclus dans les ATU de cohorte (2012 - 2016)(61)	112
Figure 26 : Bilan des ATU de cohorte (2012 - 2016)(61)	112
Figure 27 : Évolution du nombre d'inclusions et de sorties de médicaments du dispositif ATU de cohorte (2012 - 2016)(61)	113

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Implication du CMDh et de l'EMA dans les procédures de reconnaissance mutuelle (janvier 2019 - août 2019)(34).....	34
Tableau 2 : Implication du CMDh et de l'EMA dans les procédures décentralisées (janvier 2019 - août 2019)(34).....	37
Tableau 3 : Comparaison des différents processus visant à faciliter la mise sur le marché anticipée d'un médicament dans l'UE	39
Tableau 4 : Présentation comparée de l'AMM conditionnelle et de l'AMM dans des circonstances exceptionnelles.....	50
Tableau 5 : Liste des avis rendus par le CHMP sur l'utilisation compassionnelle de médicaments entre 2010 et 2014 (informations disponibles en juillet 2019)	53
Tableau 6 : Comparaison des programmes européens PRIME et <i>Adaptative pathway</i> pour faciliter une mise sur le marché anticipée du médicament	56
Tableau 7 : Vue d'ensemble des caractéristiques du programme EAMS au Royaume-Uni (81)	79
Tableau 8 : Vue d'ensemble des données relatives aux différents processus européens pour l'accès anticipé du médicament au marché	83

Tableau 9 : Nombre de demandes et taux de réponses favorables pour les processus d'accès anticipé au marché	86
Tableau 10 : Représentation des aires thérapeutiques dans les processus de mise sur le marché anticipée	89
Tableau 11 : Représentation des médicaments orphelins dans les processus d'accès anticipé au marché	94
Tableau 12 : Nombre d'avis scientifiques pour les processus d'accès anticipé au marché... 97	
Tableau 13 : Médicaments avec une AMM européenne et ayant bénéficié du programme PRIME	100
Tableau 14 : Médicaments ayant une AMM conditionnelle ou dans des circonstances exceptionnelles et ayant bénéficié d'une évaluation accélérée (2006 - janvier 2019)	104
Tableau 15 : Médicaments faisant partie du programme PRIME et ayant bénéficié d'une évaluation accélérée pour leur AMM (2016 - juillet 2019)	105
Tableau 16 : Liste des médicaments développés par une PME et acceptés dans le programme PRIME (mars 2016 - mars 2018)	107
Tableau 17 : Vue d'ensemble de certaines caractéristiques des programmes d'usage compassionnel en Belgique, Bulgarie, France, Italie, Pays-Bas et Royaume-Uni	110
Tableau 18 : Médicaments dispensés pour un usage compassionnel en France et au Royaume-Uni (2014 - juillet 2019).....	114
Tableau 19 : Médicaments faisant partie ou ayant fait partie du programme EAMS	116

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Dossier de candidature du médicament à la procédure centralisée (formulaire de l'EMA à la date du 19 février 2020)(38)	123
Annexe 2 : Programmes d'usage compassionnel de cohorte dans les États membres	131
Annexe 3 : Cadre juridique pour la mise à disposition d'un médicament sans AMM à titre nominatif dans les États membres	134
Annexe 4 : Guide de l'Agence européenne des médicaments pour les candidats souhaitant accéder au programme PRIME (version en juin 2019)(47).....	137
Annexe 5 : Conseils aux entreprises envisageant l'approche <i>Adaptative pathway</i> (version en juin 2019)(50)	147
Annexe 6 : Formulaire de demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative (version 05 de l'ANSM, février 2019)	153
Annexe 7 : Calendrier de l'évaluation d'une procédure EAMS (80).....	155

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et autres produits de santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAT	Committee for Advanced Therapies (Comité des thérapies avancées)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisée – Humain)
CMS	Concerned Member States (États membres concernés)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Comité pour les médicaments orphelins)
CSP	Code de la Santé Publique
CTD	Common Technical Document (Document technique commun)
DCI	Dénomination Commune Internationale
DCP	Decentralised Procedure (Procédure décentralisée)
EAMS	Early Access to Medicines Scheme (Programme d'accès anticipé aux médicaments)
EPAR	European Public Assessment Report (Rapport européen d'évaluation publique)
EMA	European Medicine Agency (Agence européenne du médicament)
EU-CTD	European Common Technical Document (Document technique commun européen)
HAS	Haute Autorité de Santé
ICH	International Common Harmonisation (Conférence Internationale d'Harmonisation)
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Institut national pour l'excellence en matière de santé et de soins)
NP	National Procedure (Procédure nationale)
NPP	Named Patient Programme (Usage compassionnel individuel)
ODD	Orphan Drug Designation (Médicament à désignation orpheline)
PDCA	Paediatric Committee (Comité pédiatrique)
PGR	Plan de Gestion des Risques
PIM	Promising Innovative Medicine (Médicaments innovants prometteurs)
PIP	Paediatric Investigation Plan (Plan d'investigation pédiatrique)
PME	Petite ou Moyenne Entreprise
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité de pharmacovigilance)
PRIME	PRIority Medicines (Médicaments prioritaires)
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
RCP	Résumé Caractéristique du Produit
RMP	Procédure de Reconnaissance Mutuelle
RMS	Reference Member State (États membre de référence)

SAWP	Scientific Advice Working Party
SIDA	Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
UE	Union Européenne
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humain

INTRODUCTION

De dix milles molécules criblées à dix qui feront l'objet d'un dépôt de brevet et une qui parviendra à obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM), le chemin de l'innovation au malade est long (douze ans en moyenne), complexe et coûteux (1). Si par malchance, le patient fait partie des personnes qui souffrent d'une maladie dite orpheline, c'est-à-dire selon la définition de l'Agence européenne du médicament (EMA), maladie grave qui affecte moins d'une personne sur deux mille en Europe et pour laquelle aucun traitement satisfaisant n'est disponible, ce parcours peut être d'autant plus allongé avant de pouvoir accéder à un médicament (2).

Depuis sa création en 1995, l'EMA a facilité la mise sur le marché européen des médicaments notamment grâce à la création de la procédure centralisée qui permet avec une seule autorisation de commercialiser le médicament dans l'ensemble des États membres de l'Union Européenne (UE) ainsi que l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège (3)(4).

Beaucoup d'efforts ont également été faits de la part de cette même agence européenne pour encourager les entreprises pharmaceutiques à développer des médicaments pour lesquels existe un besoin urgent, notamment avec la mise en place de récompenses financières ou juridiques dans le cadre du règlement (CE) n°141/2000, base juridique du statut de médicament orphelin dans l'Union Européenne (5). Ces récompenses sont diverses et variées et peuvent offrir une réduction des coûts pour les avis scientifiques, pour les inspections, pour un support réglementaire dans la constitution du dossier de mise sur le marché, pour la garantie à l'accès à la procédure centralisée, ou pour dix ans d'exclusivité du marché etc.

Malgré ces progrès, les longs délais sont parfois un vrai cauchemar pour les patients souffrant de maladies qui mettent en danger leur vie et qui ont épuisé toutes les options thérapeutiques s'offrant à eux.

Pour pallier à cela, différents processus de mise sur le marché anticipée du médicament ont été mis en place. Ils peuvent prendre différentes formes dont entre autres, un support scientifique et financier important durant le développement clinique des médicaments, ou bien un accès précoce au marché en dépit des incertitudes entourant le rapport bénéfices/risques sous la forme d'AMM conditionnelle ou dans des circonstances exceptionnelles. Dans certaines conditions bien définies, certains processus permettent à des patients d'accéder à des traitements pendant leur développement et donc de réduire l'attente comme cela est le cas avec le programme d'usage compassionnel. Ces processus peuvent être mis en place à différents moments de la vie du médicament en réponse à une demande qui peut être faite par le laboratoire, par des médecins ou groupes de médecins, ou bien même encore par l'EMA

et les agences sanitaires nationales comme pour le programme PRIME ou *Adaptative pathway*.

Ces processus peuvent porter des noms différents, avoir des caractéristiques uniques, des organismes d'évaluation différents et impliquent parfois des idées hétérogènes, ce qui amène un environnement juridique très varié. Cependant, toutes ces structures hétéroclites ont le même but, à savoir apporter des traitements innovants au patient dans les meilleurs délais (6).

L'objectif de ce travail consiste à présenter dans la première partie les initiatives et les processus mis en place par l'EMA, les agences de santé françaises et britanniques impliquées dans le processus d'AMM en vue d'un accès anticipé du médicament au marché. La deuxième partie de cette thèse est une analyse personnelle des résultats auxquels ces processus ont pu donner lieu. Elle se base sur la consultation de documents publics associés à l'AMM ainsi que des rapports publiés par les agences de santé. Certaines informations n'étant pas centralisées dans des bases de données, j'ai consulté les rapports annuels publiés par l'EMA entre janvier 2010 et juillet 2019. J'ai également consulté tous les rapports mensuels des réunions du CHMP sur la même période ce qui m'a permis de lister tous les médicaments ayant eu accès à ces processus. Pour les programmes d'usage compassionnel en France et au Royaume-Uni, j'ai collecté les informations sur les sites internet des agences nationales de santé.

Il est à noter que les considérations pharmaco-économiques et de pharmacovigilance des processus précités ne seront pas abordées dans cette thèse.

I. Spécificités de l'accès précoce des médicaments au marché

A. Principes juridiques applicables à l'AMM dans l'Union Européenne

1. Développement du médicament et constitution du dossier de demande d'AMM

1.1. Les aspects généraux

Le développement pharmaceutique d'un médicament, de la molécule à sa commercialisation, nécessite dix à quinze ans (1). Ce long parcours est incertain mais rigoureusement encadré notamment par la directive 2001/83/CE telle que modifiée, qui énonce les normes en matière de qualité, d'efficacité et de sécurité auxquelles doivent répondre les médicaments en vue de la constitution du dossier européen de demande d'AMM, dossier appelé *European Common Technical Document* (EU-CTD)(7).

Ce développement pharmaceutique préclinique et clinique est un processus d'acquisition de connaissances nécessitant la participation de compétences techniques et scientifiques diversifiées et hautement qualifiées. Il est également encadré par un grand nombre de règlements, de directives et de normes qui permettent la fabrication de médicaments sûrs et efficaces en vue de l'obtention d'une AMM.

L'AMM est une autorisation délivrée à l'échelle européenne ou nationale qui permet à un médicament d'être commercialisé. Elle est délivrée selon des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité pharmaceutique mis en regard selon un principe de rapport bénéfices/risques qui doit être favorable. Le caractère obligatoire de l'AMM en Europe est prévu par la directive 2001/83/CE telle que modifiée dit Code communautaire des médicaments à usage humain : « Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément au règlement (CEE) n°2309/93 » devenu le règlement (CE) n°726/2004 relatif à l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire (8). D'après l'article 26 du Code communautaire des médicaments à usage humain, l'AMM peut être refusée si « le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi ou [si] l'effet thérapeutique du médicament fait défaut ou [s'il] est insuffisamment justifié par le demandeur, ou [si] le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ». Mais également si « la documentation et les renseignements présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes aux dispositions de ses articles 8 et 10(1) », soit des dispositions relatives au contenu du dossier soumis à l'appui de la demande (7).

Tout développement pharmaceutique repose sur une production pharmaceutique qui regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis

(médicaments). Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes appelées les bonnes pratiques de fabrication (BPF) garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité dans le but d'assurer aux patients un standard de qualité très élevé. La production pharmaceutique comprend les étapes de production, de fabrication, de conditionnement, de maintenance et de logistique (9). La qualité associée à ce développement est un ensemble de normes pointues, s'appuyant sur des considérations mêlant innovation et réglementation pour élaborer d'une façon robuste et performante les moyens de réduire le risque qualité et donc améliorer la qualité du médicament. Les normes de qualité sont énoncées dans les lignes directrices de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) Q1 à Q14 comprenant entre autres les spécifications des impuretés (10).

Lorsqu'une entreprise veut développer un médicament, elle doit prendre en considération toutes ces normes et les inclure dans sa fabrication. La première étape est de trouver un candidat-médicament actif sur une cible biologique. Ce point de départ consiste à identifier et à caractériser des cibles thérapeutiques potentiellement impliquées dans une pathologie. Une fois la cible identifiée, une série de tests biologiques est mise au point afin de trouver des molécules qui vont l'activer ou l'inhiber de façon spécifique, importante et durable. La molécule active sur la cible sert de prototype pour la suite des recherches. La modélisation informatique de sa structure chimique et de son interaction avec la cible permet de concevoir de nouveaux dérivés qui sont synthétisés et testés pour évaluer leur activité. Les meilleurs candidats sont alors choisis pour être testés sur des cellules (tests non-cliniques *in vitro*) et sur des animaux (tests non-cliniques *in vivo*)(11).

Les premiers tests sur du matériel vivant sont conduits selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL), mais aussi en accord avec les lignes directrices ICH S1 à S12 qui énoncent les exigences devant être satisfaites par un développement non-clinique avant qu'un composé candidat puisse être administré à des êtres humains (10)(11)(12). Les données étudiées sont d'ordre pharmacologiques, pharmacocinétiques ainsi que toxicologiques et seront utilisées pour constituer le dossier EU-CTD.

Ces études non-cliniques doivent suivre le fondement de la démarche éthique introduit par la directive 2010/63/UE, sur l'expérimentation animale appelée la « règle des 3R » comprenant les points suivants (13) :

- *reduce* (réduire) le nombre d'animaux en expérimentation ;
- *refine* (raffiner) la méthodologie utilisée, qui implique la notion de points limites (critères d'interruption, ou « *end-points* ») ;
- *replace* (remplacer) les modèles animaux quand cela est possible.

Elles permettent d'estimer la dose à administrer chez l'homme à partir de la dose sans effet toxique chez l'animal (*No Observed Effect Level* (NOEL)) convertie en dose équivalent-homme.

L'évaluation clinique d'un candidat-médicament chez l'homme porte sur la sécurité du médicament et son efficacité chez des volontaires sains ou malades. Le médicament pourra arriver sur le marché si sa balance bénéfices/risques est positive, c'est-à-dire si son bénéfice pour la santé est supérieur à ses inconvénients potentiels. Depuis l'entrée en vigueur du règlement (CE) n°1901/2006, tout développement clinique doit également inclure les résultats des études cliniques pédiatriques obtenues d'après le plan d'investigation pédiatrique (PIP) convenu avec l'EMA, sauf si le médicament en est exempté en raison d'un report ou d'une dérogation (14)(15). Ce PIP est un plan de développement visant à s'assurer que les données nécessaires sont obtenues par des études chez l'enfant, pour appuyer l'autorisation d'un médicament dans cette population (16).

Ces évaluations cliniques doivent être conduites dans le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC) décrites dans la ligne directrice ICH E6(R2) (17). On distingue traditionnellement trois phases de développement :

- La phase I a pour objectif de tester la sécurité du médicament, sa toxicité, ainsi que son devenir dans le corps humain en fonction du temps. Elle peut durer de quelques jours à plusieurs mois et porte sur une vingtaine de volontaires, qui peuvent être sains ou malades en fonction de la molécule testée. Ces évaluations sont très encadrées et se font dans des centres spécialisés, afin que les patients puissent être soumis à de nombreux examens permettant de vérifier et surveiller divers paramètres tels que les paramètres cardiaques, respiratoires, sanguins etc.
- La phase II a pour objectif de tester l'efficacité du médicament, déterminer sa posologie optimale ainsi que ses éventuels effets indésirables. Elle dure de quelques mois à 2 ans, et porte sur des petits groupes homogènes de patients atteints de la maladie (de 10 à 100 malades). Une première étape permet de déterminer la dose minimale efficace pour laquelle les effets indésirables sont inobservables ou minimales. Une seconde phase consiste à administrer cette dose à un plus grand nombre de malades, pour rechercher un bénéfice thérapeutique.
- La phase III a pour objectif d'étudier le rapport bénéfices/risques du médicament. Elle dure d'une à plusieurs années, et porte sur plusieurs centaines voire des milliers de malades. Les volontaires sont le plus souvent répartis en deux groupes afin de

comparer l'efficacité du candidat-médicament à un traitement de référence (s'il en existe un) ou à un placebo. Cette phase dure souvent plusieurs années, le temps de recruter les patients et de suivre l'évolution de leur état de santé.

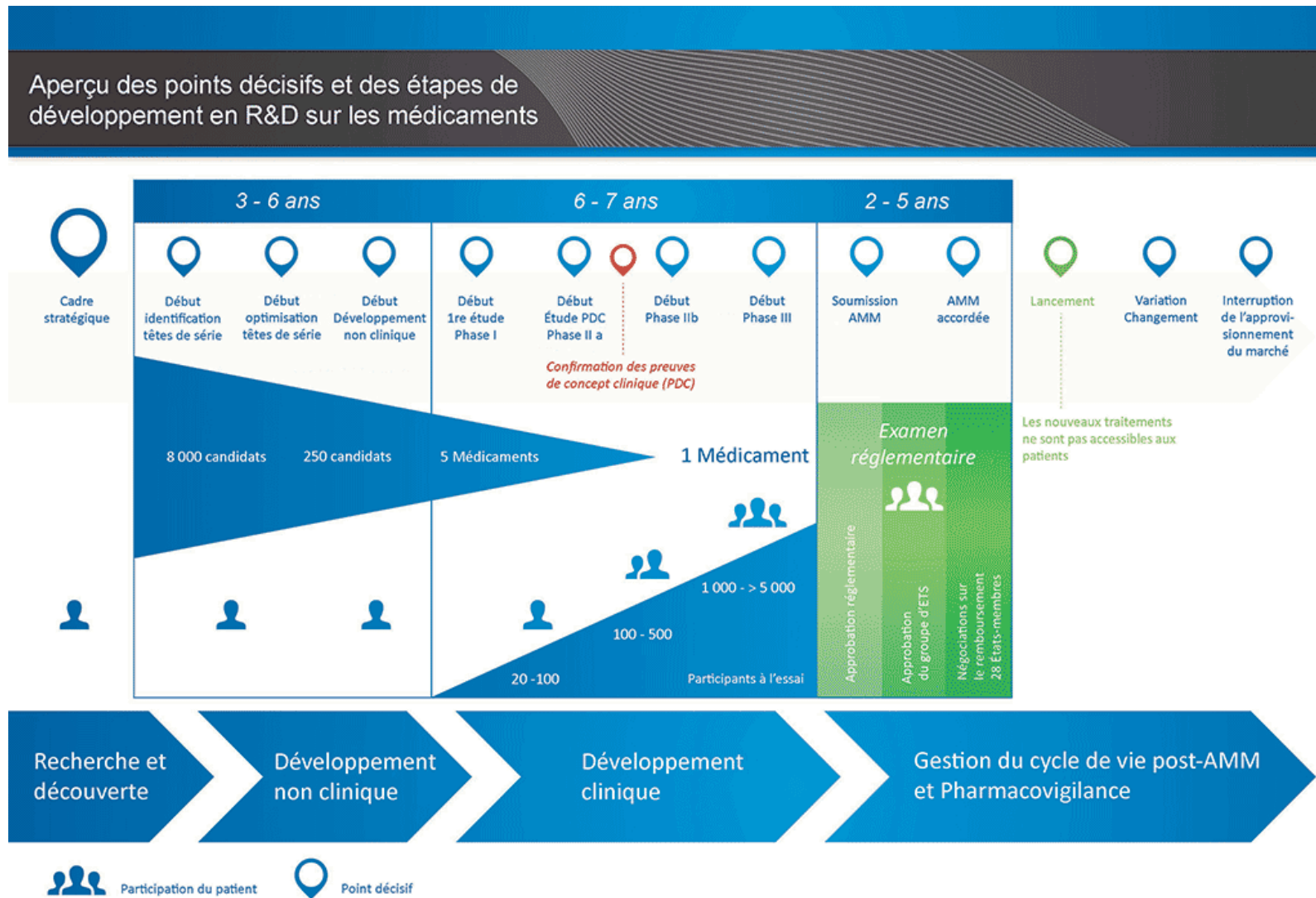
En pratique une molécule sur 10 franchit ces 3 phases et parvient au stade de la demande d'AMM (Figure 1).

En Europe, l'autorité compétente pour délivrer l'AMM dans le cadre de la procédure centralisée est la Commission Européenne (CE) après avis du comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA. Pour les procédures de reconnaissance mutuelle (RMP), décentralisée (DCP) ou nationales (NP), l'AMM est octroyée par l'autorité compétente de chaque État membre, comme par exemple l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et autres produits de santé (ANSM) en France, et le *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) au Royaume-Uni. Ces processus seront détaillés plus en avant dans le document, mais on compte au minimum un an entre le dépôt du dossier d'enregistrement et l'obtention de l'AMM. La période avant la commercialisation du médicament peut être allongée par la négociation du prix et la fixation du taux de remboursement du médicament si celui-ci y est éligible.

Une fois le médicament commercialisé, il reste sous surveillance. La pharmaco-épidémiologie qui recourt entre autres aux méthodes de pharmacovigilance, prend alors le relais pour suivre le rapport bénéfices/risques du médicament en situation « réelle » grâce à des plans de gestion des risques (PGR). Cela permet notamment de prendre la mesure des effets indésirables connus ou nouvellement identifiés, ainsi que plus globalement la sécurité d'emploi de ces médicaments.

Ce suivi post-AMM est obligatoire et est réalisé par les laboratoires pharmaceutiques eux-mêmes, par les instances nationales ainsi que l'EMA. En cas de risque pour la santé, un médicament peut se voir appliquer une décision de police sanitaire prenant la forme d'une restriction, d'une modification des indications ou aller jusqu'à son retrait du marché (Figure 1)(18).

Figure 1 : Vue d'ensemble du développement d'un médicament (19)



1.2. Le dossier EU-CTD

La demande d'AMM repose sur un dossier d'évaluation établi à partir de l'ensemble des données relatives au développement du médicament précité. Conformément à l'article 6 du règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié, ce dossier doit être conforme au format *Common Technical Document* (CTD)(8).

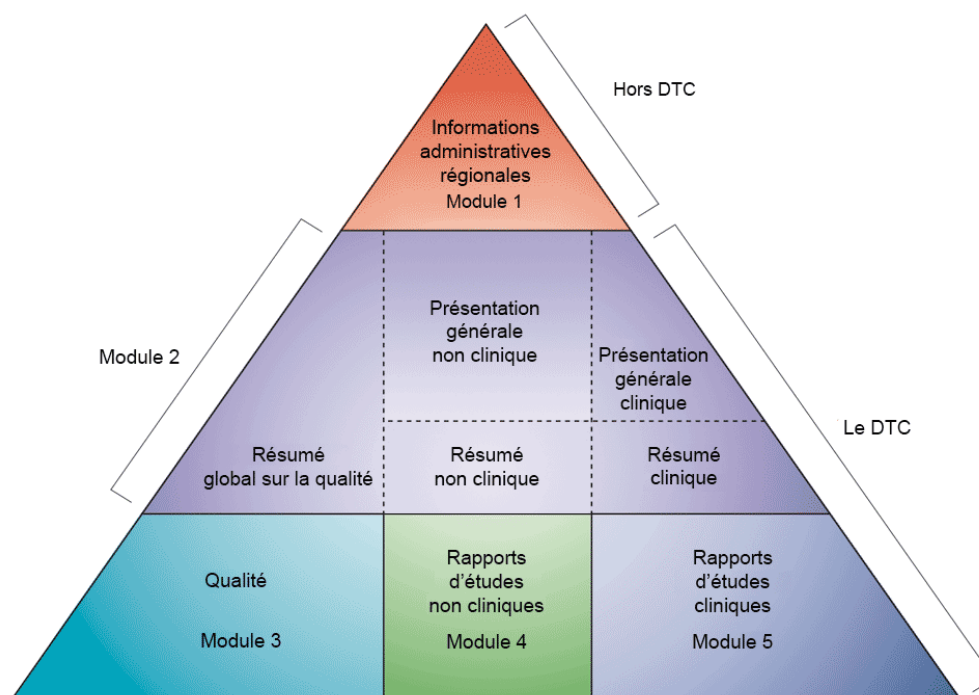
Le format et le contenu du dossier de demande d'AMM ont été définis par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) et sont définis à l'article 8 du Code communautaire des médicaments à usage humain pour ce qui concerne le dossier complet (7). Il est commun et harmonisé aux États-Unis, au Japon et dans l'UE, à l'exception du module 1 dont le contenu répond à des spécificités régionales (formulaire de dépôt et propositions d'information du médicament ; il est par conséquent appelé EU-CTD pour la région Europe)(7). Ce dossier joint à toute demande auprès de l'EMA ou des instances nationales conformément à l'article 8 du Code communautaire, voit son contenu précisé à l'annexe de ce Code.

Ce dossier est constitué de 5 modules qui correspondent respectivement aux données suivantes (Figure 2) :

- Module 1 : informations administratives nécessaires au niveau régional et relatives au médicament (identification de la demande, procédure, dossier etc.) ;
- Module 2 : données qualité, non-cliniques et cliniques, présentation synthétique et critique des méthodes et résultats du développement décrits dans les trois modules suivants ;
- Module 3 : données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini ;
- Module 4 : données non-cliniques ;
- Module 5 : données cliniques d'efficacité et de sécurité.

Les professionnels des affaires réglementaires doivent garantir que la documentation soumise est conforme à toutes les réglementations, directives et lignes directrices applicables (20).

Figure 2 : La pyramide du *Common Technical Document* (CTD)(21)



Dans la communauté européenne, le module 1 doit contenir :

- une lettre de présentation accompagnée d'un sommaire complet et du formulaire de demande.
- les informations sur le médicament qui seront utilisées à la fois par les professionnels de santé et les patients. Elles incluent entre autres le résumé des caractéristiques du médicament (RCP), l'étiquetage et la notice.
- les informations sur les experts qui ont rédigé les résumés des différents modules du CTD (curriculum vitae et attestation du respect des réglementations ou directives applicables dans la rédaction de ces résumés).
- l'identification des exigences spécifiques pour les différents types de demandes, soit les informations supplémentaires requises pour des types de demande spéciale, telles que les demandes bibliographiques, génériques, hybrides ou biosimilaires, d'exclusivité de protection des données de commercialisation, le fait qu'il s'agit d'une demande d'AMM dans des circonstances exceptionnelles ou d'une demande d'AMM conditionnelle.

- l'évaluation des risques environnementaux que toutes les substances actives contenues dans les médicaments peuvent représenter, les demandeurs devant traiter le problème de l'impact environnemental possible créé par l'utilisation, le stockage et l'élimination du médicament.
- les informations relatives à l'exclusivité commerciale dont bénéficie le cas échéant un médicament orphelin et qui pourrait imposer des conditions spéciales à une demande d'AMM pour un nouveau médicament pour la même indication. Le médicament doit être plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur s'il s'agit d'un médicament similaire (article 8 du règlement (CE) n°141/2000)(5).
- les informations relatives à la pharmacovigilance avec une description des systèmes de pharmacovigilance et de gestion des risques (adapté au médicament, personne qualifiée chargée de la pharmacovigilance, moyens nécessaires pour la notification de tout effet indésirable survenant soit dans l'Union Européenne, soit dans un pays tiers (Code communautaire des médicaments à usage humain, article 8 (7)).
- une déclaration stipulant que tous les essais cliniques du médicament menés en dehors de l'Union Européenne sont conformes aux exigences éthiques de la directive 2001/20/CE qui stipule les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) à suivre lors d'essais cliniques. Une liste de tous les essais (numéro de protocole) et des pays tiers concernés doit accompagner cette déclaration (22).
- Conformément à l'article 7 du règlement (CE) n°1901/2006 modifié, les essais cliniques sur la population pédiatrique sont obligatoires sauf si la maladie n'est pas observée dans cette population ou s'il y a un risque que le nouveau médicament soit inefficace ou dangereux pour une partie ou l'ensemble des jeunes patients. Cela conduit à la production du plan d'investigation pédiatrique (PIP), d'un report voire d'une dérogation accordée par l'EMA selon le règlement (CE) n°1901/2006 modifié, article 7 et 11 (14)(15).

Comme vu précédemment, le dossier EU-CTD est évalué par le CHMP, comité de l'EMA, dans le cadre de la procédure centralisée ou par les instances nationales des États membres pour les procédures nationales, de reconnaissance mutuelle et décentralisées. Ces instances sont chargées de la protection et de la promotion de la santé publique humaine (et animale) en effectuant des évaluations scientifiques des médicaments. Elles sont également responsables de la sécurité des médicaments dans le ou les pays où ils ont reçu l'AMM après leur mise sur le marché (10)(23)(24)(25).

2. Les procédures européennes de mise sur le marché

Le système européen offre en effet différentes procédures de demande d'AMM supportées par le Code communautaire des médicaments à usage humain et le règlement (CE) n°726/2004 modifié (7)(8). Ces procédures divergent de par leur fonctionnement, leur champ d'application, leur temps d'évaluation et de par les autorités impliquées. Dans ce contexte, plusieurs choix sont possibles et une entreprise pharmaceutique est libre de choisir la procédure à utiliser pour obtenir une AMM, à l'exception des médicaments rentrant dans le champ obligatoire de la procédure centralisée (26).

- La procédure centralisée permet la commercialisation d'un médicament sur la base d'une procédure unique à l'origine d'une AMM valide dans toute l'UE. Cette procédure a été introduite par le règlement (CEE) n°2309/93, puis modifiée en 2004 par le règlement (CE) n°726/2004 (8). Les entreprises pharmaceutiques soumettent à l'EMA une demande unique, instruite par son comité des médicaments à usage humain (CHMP) qui recommande ou non l'octroi d'une AMM. Elle transmet cet avis à la Commission Européenne qui a le pouvoir de prononcer la décision finale. Lorsque celle-ci est positive, l'AMM centralisée est valide dans tous les États membres de l'Union Européenne. On note que cette procédure centralisée se caractérise par un champ d'application obligatoire ou facultatif selon le caractère innovant des médicaments parmi lesquels figurent les médicaments orphelins ([section I.A.2.1](#)).
- La procédure décentralisée (DCP), introduite par la directive 2004/27/CE, permet à un médicament d'être autorisé simultanément dans plusieurs États membres de l'Union Européenne s'il n'a pas encore été autorisé dans un pays de l'UE et s'il ne relève pas du champ d'application de la procédure centralisée (27). Le laboratoire dépose son dossier simultanément auprès de l'ensemble des États membres où il souhaite le commercialiser. Celui qui évalue la demande est appelé « État Membre de Référence » (RMS) et ceux qui sont impliqués dans le processus de reconnaissance sont dits « États Membres Concernés » (CMS). Ce processus est associé à des autorisations nationales.
- La procédure de reconnaissance mutuelle (RMP), également prévue par le Code communautaire des médicaments à usage humain, est comparable à la procédure décentralisée précitée (7). Elle en diffère par le fait qu'elle s'applique de manière décalée dans le temps en ce qui concerne le processus de reconnaissance mutuelle. Elle permet ainsi aux laboratoires d'étendre successivement le territoire de commercialisation d'un médicament autorisé dans un ou plusieurs États membres.

- La procédure nationale (NP) est réservée aux médicaments commercialisés dans un seul État membre et peut constituer la première étape d'une RMP (28).

2.1. La procédure centralisée

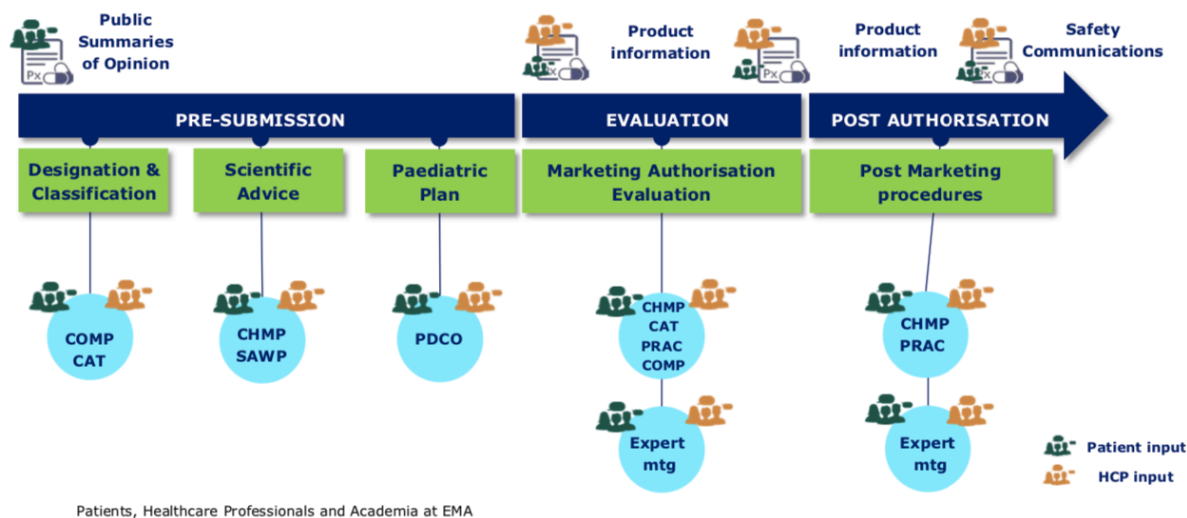
La procédure centralisée instaurée en 1995 et régie par l'article 3 du règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié et son annexe, permet une évaluation unique du dossier d'AMM par le CHMP, comité compétent de l'EMA, et l'obtention d'une décision finale pour une AMM par la Commission Européenne qui sera valable dans tous les États membres de l'UE (8). On note que ce comité peut, selon le cas, être assisté de plusieurs comités de cette agence tel que :

- le comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee : PRAC),
- le comité pour les médicaments orphelins (Committee for Orphan Medicinal Products : COMP),
- le comité pédiatrique (Paediatric Committee : PDCO),
- le comité pour les thérapies avancées (Committee for Advanced Therapies : CAT),
- le comité pour les médicaments à base de plantes (Committee on Herbal Medicinal Products : HMPC),
- le comité des médicaments à usage vétérinaire (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use : CVMP).

Ainsi par exemple, le comité des médicaments orphelins (COMP) qui intervient lors de la désignation d'un médicament orphelin est également sollicité par le CHMP lors de l'examen de sa demande d'AMM afin de vérifier que le statut est en cours de validité.

Plusieurs comités ont des membres représentant les organisations de patients, ce qui offre aux patients d'importantes possibilités de partager leurs connaissances et leur expérience dans le domaine de la maladie considérée ([Figure 3](#)).

Figure 3 : Implication des différents comités durant le développement du médicament (23)



Le champ d'application de la procédure centralisée est défini par l'article 3 du règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié, précisé par son annexe I, et est obligatoire pour les médicaments (8) :

- issus des processus biotechnologiques,
- dits de thérapies innovantes (médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, ou issus de l'ingénierie tissulaire),
- ayant le statut de médicament orphelin,
- contenant une nouvelle substance active indiquée dans le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), le cancer, les troubles neurodégénératifs, les maladies auto-immunes ou autres maladies du système immunitaire, les maladies virales ou le diabète.

Elle est facultative pour les médicaments ayant une des caractéristiques suivantes :

- contenant une nouvelle substance active qui n'était pas autorisée avant le 20 mai 2004 et qui est destinée au traitement de maladies non mentionnées ci-dessus,
- présentant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique,
- dont l'autorisation présente un intérêt pour la santé publique au sein de l'Union Européenne.

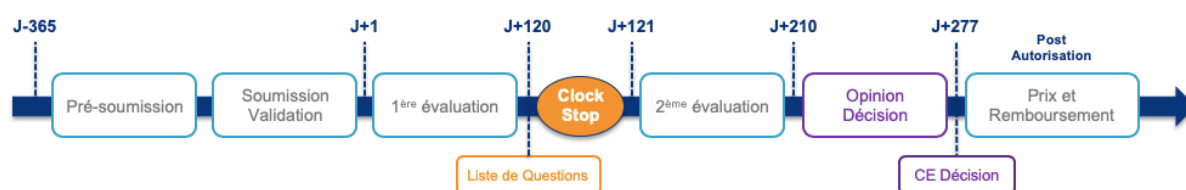
Dans le cadre de la procédure centralisée, l'évaluation du dossier par le CHMP se décompose en plusieurs phases et dure 210 jours, délai théorique qui peut être augmenté dans l'hypothèse de questions majeures (Figure 4 et Figure 5) :

- la première phase d'évaluation se déroule en 120 jours, au terme desquels le CHMP adopte une liste de questions ainsi que les conclusions générales sur le dossier d'AMM et les données scientifiques qu'il envoie au demandeur.
- à J120, un arrêt de l'horloge appelé « *clock stop* », d'une durée théorique de trois mois mais qui peut être allongé jusqu'à six mois si besoin, donne le temps au demandeur de répondre à ces questions. Le demandeur doit soumettre ses réponses accompagnées des versions révisées du RCP, de l'étiquetage et de la notice, alors l'horloge peut redémarrer en accord avec le calendrier de l'EMA.
- à J121, la deuxième phase d'évaluation commence. Le rapporteur et le co-rapporteur évaluent les informations envoyées par le demandeur en réponse aux questions soulevées par le CHMP et incluent leur analyse des réponses dans un rapport d'évaluation mis à jour.
- à J150, un rapport préliminaire fait par le rapporteur et le co-rapporteur est envoyé au demandeur. Il a un caractère informatif et ne représente pas la position finale du CHMP.
- J170 est la date limite d'envoi des commentaires des membres du CHMP au rapporteur et co-rapporteur ainsi qu'à l'EMA.
- J180 est le moment de la discussion du CHMP et de sa décision sur la nécessité ou non d'une explication orale par le demandeur s'il reste des questions majeures en suspens. Si une telle explication est nécessaire, l'horloge est une nouvelle fois arrêtée 3 à 6 mois pour permettre au demandeur de préparer ses réponses écrites ainsi que cette réunion orale.
- J181 marque le redémarrage de l'horloge selon le calendrier de l'EMA et la réunion pour l'explication orale (si nécessaire).

- Entre J181 et J210, une version finale du RCP, de l'étiquetage et de la notice est envoyée par le demandeur au rapporteur, co-rapporteur, à l'EMA et aux autres membres du CHMP.
- A J210 le CHMP adopte un avis et un rapport d'évaluation final qui est envoyé au demandeur et à la Commission Européenne.

La [Figure 4](#) ci-dessous montre le calendrier d'une évaluation d'une procédure centralisée standard n'ayant qu'une seule liste de questions et qu'un seul arrêt de l'horloge à J120, amenant à une décision finale de la Commission Européenne rendue à J277.

Figure 4 : Calendrier standard de l'évaluation d'une procédure centralisée avec un arrêt de l'horloge



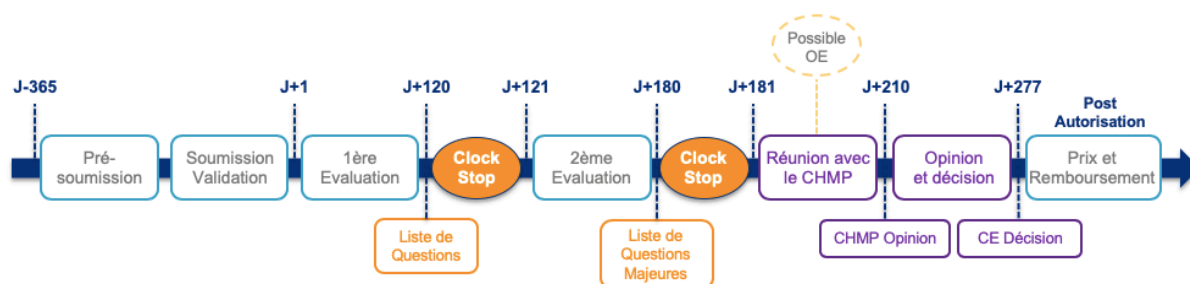
CE : Commission Européenne

CHMP : Le comité des médicaments à usage humain

OE : Oral Explanation : Réunion avec le CHMP à l'EMA

La [Figure 5](#) ci-dessous montre le calendrier d'une évaluation d'une procédure centralisée avec deux arrêts de l'horloge à J120 et J180 et une possible explication orale entre J181 et J210. Une décision finale sur l'octroi ou non d'une AMM est rendue à J277 par la Commission Européenne.

Figure 5 : Calendrier standard de l'évaluation d'une procédure centralisée avec deux arrêts de l'horloge



CE : Commission Européenne

CHMP : Le comité des médicaments à usage humain

OE : Oral Explanation : Réunion avec le CHMP à l'EMA

C'est la Commission Européenne qui octroie, ou non, l'AMM valable dans l'ensemble des États membres de l'Union Européenne ainsi que l'Islande, la Norvège et le Liechtenstein dans un délai de 67 jours (29). Toutefois, l'obtention de cette autorisation n'est parfois pas toujours suffisante pour commercialiser les médicaments dès lors que l'entreprise pharmaceutique souhaite la prise en charge du médicament par les systèmes d'assurance maladie des États membres, ce qui n'est pas du ressort de l'EMA.

Cette procédure centralisée permet un accès au marché européen sous un seul nom de marque, un RCP, une notice et un étiquetage unique (article 6 du règlement (CE) n°726/2004 modifié)(8). La pharmacovigilance sera effectuée à un niveau européen. Les mêmes droits et obligations que les AMM délivrées par les autorités nationales compétentes s'appliquent (29).

2.2. Les procédures associées à des décisions nationales

a. La procédure de reconnaissance mutuelle (RMP)

La procédure de reconnaissance mutuelle (RMP) vise la reconnaissance par plusieurs États membres dit États membres concernés (CMS) d'une première AMM octroyée par un autre État membre dit de référence (RMS)(30). Comme vu précédemment, cette procédure est possible pour tous les médicaments destinés à être commercialisés dans un État membre autre que celui où ils ont été autorisés pour la première fois, dès lors qu'ils ne rentrent pas dans le cadre obligatoire de la procédure centralisée. Cette procédure est prévue par la directive 2001/83/CE telle que modifiée et transposée dans tous les États membres de l'UE (7).

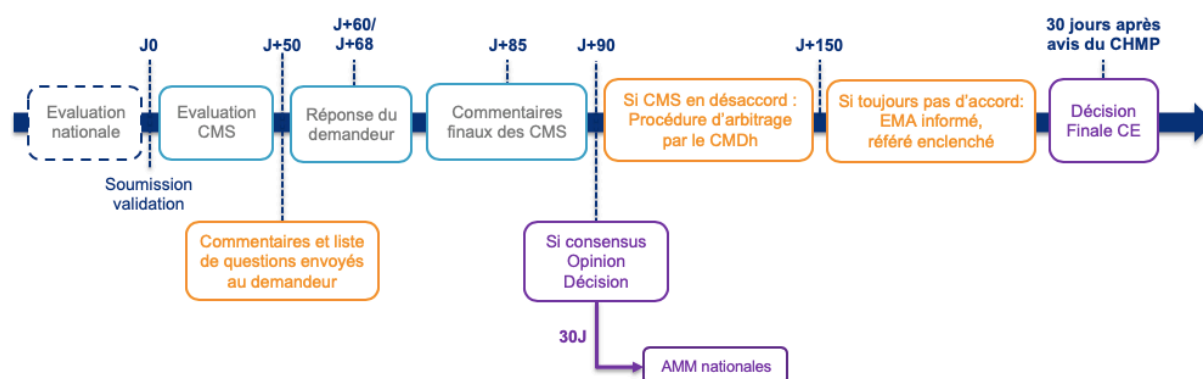
La première partie de l'évaluation est nationale et réalisée en amont par le RMS. Au cours de la procédure de RMP, le RMS agit également comme point de contact central entre les CMS et le titulaire de l'AMM. Tout dialogue entre les parties concernées doit se faire par son intermédiaire, étant entendu que tous les États impliqués dans la demande (RMS et CMS) sont en possession du même dossier.

Dans le cadre de cette procédure, l'évaluation se décompose en plusieurs étapes (7) :

- Tout d'abord, lorsqu'une demande de procédure de RMP est faite, conformément à l'article 28(2) de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, le RMS prépare ou met à jour le rapport d'évaluation sur le dossier de demande d'AMM déposé par le demandeur. Ce rapport ainsi que le RCP, l'étiquetage et la notice sont alors envoyés aux CMS et au demandeur dans un délai de 90 jours.
- La poursuite de la procédure auprès des autres États membres dits CMS, débute par l'étude de la recevabilité de la demande dans un délai de 14 jours notamment concernant la documentation et les traductions nécessaires. Conformément à l'article 28(4) de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, tous les CMS disposent d'un délai de 90 jours pour approuver, ou non, la demande de reconnaissance mutuelle, le rapport d'évaluation, le RCP du médicament, ainsi que l'étiquetage et sa notice.
 - A J50, les CMS communiquent leur liste de questions commune au demandeur, laquelle exprime leurs préoccupations concernant les risques potentiels graves pour la santé publique.
 - Le demandeur doit fournir un document de réponse aux objections ou aux questions communiquées par les CMS avant J68.
 - L'évaluation de ces réponses est faite par le RMS et CMS.

- Si les CMS approuvent cette soumission à J90, les AMM nationales sont ensuite délivrées par les autorités compétentes du RMS et CMS impliqués, dans un délai de 30 jours.
- A défaut d'accord à J90 en raison d'un risque de santé publique, le comité de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle (et décentralisées) (CMDh) qui est hébergé par l'EMA, dispose de 60 jours supplémentaires pour y parvenir. Au cours de ces 60 jours, le demandeur a la possibilité de faire une présentation orale à l'une des réunions du CMDh. Si un accord n'est pas obtenu, le fait que ce problème représente un intérêt pour la communauté conduit à ce que la procédure se poursuive dans le cadre d'une procédure d'arbitrage par l'EMA pour avis du CHMP. La décision qui en résulte est envoyée à la Commission Européenne qui prend une décision s'imposant à l'ensemble des États faisant partie de la procédure (Figure 6)(30)(31)(32)(33).

Figure 6 : Calendrier de l'évaluation d'une procédure de reconnaissance mutuelle



AMM : Autorisation de mise sur le marché

CE : Commission Européenne

CMDh : Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisée – Humain

CMS : États membres concernés

EM : États membres

EMA : Agence européenne des médicaments

RMS : États membres de référence

On observe que les cas de procédures ayant donné lieu à des arbitrages sont rares. En effet, entre janvier et août 2019, parmi 244 procédures seulement 3 ont été arbitrées par le CMDh (1,23%), aucune ne nécessitant l'arbitrage de l'EMA (0.0%)(Tableau 1)(34) .

Tableau 1 : Implication du CMDh et de l'EMA dans les procédures de reconnaissance mutuelle (janvier 2019 - août 2019)(34)

Année	Nombre de demandes d'AMM		Phases d'arbitrage devant le CMDh ²				Demandes transmises au CHMP pour arbitrage	
			Accord trouvé		Demande retirée		2018	2019
	Finalisées ¹	Référées au CMDh	2018	2019	2018	2019		
2019	244	3	1	3	0	0	0	0

¹: En raison des mises à jour tardives de la base de données, le chiffre annuel cumulé diffère des chiffres mensuels. Le chiffre annuel cumulé comprend les mises à jour tardives de la base de données sur les procédures finalisées non saisies dans les chiffres mensuels publiés dans les communiqués de presse. Les demandes renvoyées au CHMP sont incluses dans les « nouvelles demandes finalisées ».

² : Article 29 directive 2001/83/CE telle que modifiée

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)

CMDh : Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisée – Humain

b. La procédure décentralisée

En l'absence d'AMM préexistante en Europe, la procédure décentralisée a pour but d'autoriser un nouveau médicament dans plusieurs États membres européens en même temps. Cette procédure a été introduite par la directive 2004/27/CE modifiant le Code communautaire des médicaments à usage humain, dont le champ d'application est réservé aux médicaments dont c'est la première demande d'AMM dans l'Union Européenne et qui ne rentrent pas dans le champ d'application de la procédure centralisée (7)(27). Comme pour la RMP, le demandeur choisit un des États membres qui agira en tant que RMS pour mener l'évaluation en coordination avec les CMS dans lequel il a soumis le dossier.

La procédure se décompose en trois phases :

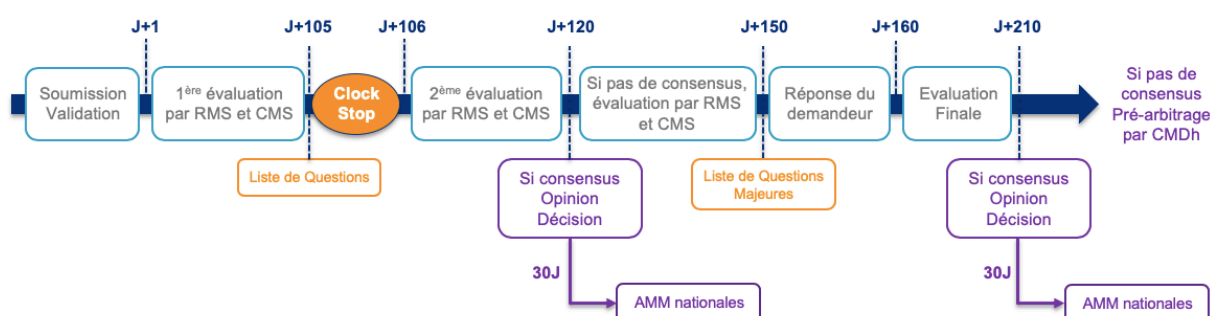
- La première phase dure 120 jours, destinée à la préparation d'un premier rapport d'évaluation et aux commentaires sur le RCP, la notice et l'étiquetage.

- Le RMS transmet le rapport d'évaluation préliminaire (comprenant les commentaires sur le RCP, la notice et l'étiquetage) aux CMS et au demandeur d'AMM dans les 70 jours suivant le début de la procédure.
- Un rapport préliminaire consolidé comprenant les commentaires du RMS et CMS est envoyé au demandeur entre J100 et J105. Cette période de 5 jours peut également être utilisée par le RMS pour consulter les CMS et discuter des commentaires formulés. Si le RMS et les CMS n'ont pas de questions, le premier peut clore à J105 la procédure qui se poursuit avec les validations nationales.
- Lorsque des questions sont soulevées par le RMS et les CMS, elles sont envoyées au demandeur d'AMM par le RMS, qui bénéficie alors d'un arrêt de l'horloge dit « *clock stop* » d'une durée de 3 à 6 mois (ou plus si nécessaire), destiné à lui permettre de réunir les éléments complémentaires nécessaires à l'instruction et à préparer la soumission de ses réponses.
- Le demandeur soumet au RMS les réponses aux questions soulevées et la procédure reprend à J106.
- Entre J106 et J120, le RMS met à jour le dossier d'évaluation préliminaire afin de préparer le rapport d'évaluation et ses commentaires finaux sur le RCP, la notice et l'étiquetage.
- Si un consensus est atteint entre les RMS et CMS, la procédure de DCP est arrêtée et une phase de décision nationale de 30 jours commence.
- Si aucun consensus n'a été trouvé, une deuxième phase d'évaluation de 90 jours débute durant laquelle la procédure peut être clôturée à tout moment avant J210 si un consensus se dégage sur l'approbation de l'AMM du médicament :
 - Si aucun consensus n'est atteint à J150, le RMS communique les questions majeures en suspens au demandeur.
 - Le demandeur doit soumettre ses réponses au plus tard à J160 y compris tout document révisé si nécessaire comme par exemple le RCP, la notice, l'étiquetage etc.

- A J210, le RMS clôt la procédure.
 - o En présence de consensus favorable à l'AMM de tous les États membres, le RMS envoie le rapport d'évaluation final aux CMS et au demandeur accompagné du RCP final, de l'étiquetage et de la notice. Cette période est suivie d'une phase nationale de clôture de 30 jours prévue pour délivrer l'AMM nationale. Si le RMS conclut que le médicament ne peut pas être approuvé, il inclut dans le rapport final des informations sur les problèmes en suspens à la fin de la procédure.
 - o En l'absence de consensus à l'issue des deux premières phases de la procédure (120 + 90 jours), une phase de pré-arbitrage puis d'arbitrage telles que décrites pour la procédure de reconnaissance mutuelle peuvent avoir lieu (Figure 7). Entre janvier et août 2019, on observe que parmi les 709 procédures décentralisées, seulement 4 ont sollicité l'arbitrage du CMDh (0,56%) et 1 du CHMP (0,14%)(Tableau 2)(33)(34).

La Figure 7 ci-dessous illustre le calendrier de l'évaluation de la procédure décentralisée avec les différentes possibilités qui peuvent la constituer comme vu ci-dessus.

Figure 7 : Calendrier de l'évaluation d'une procédure décentralisée



AMM : Autorisation de mise sur le marché

CMDh : Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisée – Humain

CMS : États membres concernés

RMS : États membres de référence

Tableau 2 : Implication du CMDh et de l'EMA dans les procédures décentralisées (janvier 2019 - août 2019)(34)

Année	Nombre de demandes d'AMM			Phases d'arbitrage devant le CMDh ²				Demandes transmises au CHMP pour arbitrage	
				Accord trouvé		Demande retirée			
	Finalisées ¹	Retirées (après J120) ¹	Référées au CMDh	2018	2019	2018	2019	2018	2019
2019	709	52	4	0	0	0	2	0	1

¹ : En raison des mises à jour tardives de la base de données, le chiffre annuel cumulé diffère des chiffres mensuels. Le chiffre annuel cumulé comprend les mises à jour tardives de la base de données sur les procédures finalisées non saisies dans les chiffres mensuels publiés dans les communiqués de presse. Les demandes renvoyées au CHMP sont incluses dans les « nouvelles demandes finalisées ».

² : Article 29 directive 2001/83/CE telle que modifiée

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)

CMDh : Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisée – Humain

B. L'accès précoce des médicaments au marché : des approches multiples

Selon la fondation « Maladies Rares », plus de 7 000 maladies rares ont à ce jour été décrites et chaque semaine de nouvelles sont identifiées. La majorité de ces pathologies sont aussi dites « orphelines », car les populations concernées ne bénéficient pas de traitement (35).

La mise sur le marché d'un médicament est un parcours long et coûteux. Il s'écoule en moyenne douze ans pour qu'un médicament arrive jusqu'au patient (1). Certains patients ne peuvent se permettre d'attendre aussi longtemps, raison pour laquelle, l'EMA et les agences de santé nationales participent à des processus destinés à faciliter le développement des médicaments innovants, en raccourcissant notamment les délais d'instruction des demandes d'AMM.

Depuis plusieurs années, l'EMA s'est engagée à permettre aux patients d'accéder rapidement aux nouveaux médicaments, en particulier ceux qui répondent à un besoin médical non satisfait ou qui présentent un intérêt majeur pour la santé publique. L'Agence cherche à soutenir le processus de développement des médicaments dès le début et à proposer des mécanismes de régulation pour aider les nouveaux médicaments prometteurs à atteindre les patients le plus tôt possible. En effet, la législation pharmaceutique européenne comprend plusieurs dispositions favorables à l'accès précoce des patients à de nouveaux médicaments répondant à de tels besoins et éligibles à la procédure centralisée. Il s'agit de :

- l'évaluation accélérée qui réduit le délai d'examen d'une demande d'AMM pour des médicaments présentant un intérêt majeur pour la santé publique, notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique.
- l'AMM conditionnelle et dans des circonstances exceptionnelles, associées à des dossiers de demande avec des données incomplètes, la différence entre les deux résidant dans le fait que la première devra être transformée en AMM complète alors que la deuxième ne pourra pas l'être.
- l'usage compassionnel qui permet l'utilisation d'un médicament en cours de développement pour lequel les patients ont un besoin médical non satisfait. En réponse à la demande d'une agence de santé nationale le CHMP peut émettre un avis sur les critères et conditions de ces processus nationaux d'accès anticipé aux médicaments.

Ces diverses procédures ont des critères d'éligibilité précis et ne sont pas accessibles à tous les médicaments. Elles sont présentées dans le tableau ci-dessous ([Tableau 3](#))(36).

Tableau 3 : Comparaison des différents processus visant à faciliter la mise sur le marché anticipée d'un médicament dans l'UE

Programme	Évaluation accélérée	AMM conditionnelle	AMM dans des circonstances exceptionnelles	Usage compassionnel
Mécanisme	Outil réglementaire pour un accès anticipé	Outil réglementaire pour un accès anticipé	Outil réglementaire pour un accès anticipé	Outil réglementaire pour un accès anticipé
Autorités compétentes	EMA et Commission Européenne	EMA et Commission Européenne	EMA et Commission Européenne Autorités nationales	Autorités nationales
Médicaments éligibles	Médicaments présentant un intérêt majeur pour la santé publique, en particulier du point de vue de l'innovation thérapeutique (besoin médical non satisfait)	Médicaments contre les maladies invalidantes ou pouvant mettre la vie en danger, médicaments orphelins et médicaments pour les situations d'urgence Nécessité de satisfaire aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • rapport bénéfices/risques positif • demandeur susceptible de fournir des données complètes après AMM • réponse à un besoin médical non satisfait • avantages de la disponibilité immédiate l'emportant sur les risques liés à la nécessité de disposer de données supplémentaires 	Médicaments ne pouvant fournir des données complètes sur l'efficacité et la sécurité dans des conditions normales d'utilisation, car : <ul style="list-style-type: none"> • indications rencontrées si rares que l'on ne peut s'attendre à ce que le demandeur fournisse des preuves complètes, ou • informations complètes ne peuvent être fournies, en l'état actuel des connaissances scientifiques, ou • collecter de telles informations serait contraire aux principes généralement reconnus d'éthique médicale 	Médicaments en cours de développement, pas encore autorisés : <ul style="list-style-type: none"> • relevant du champ d'application obligatoire ou facultatif de la procédure centralisée • pour des maladies chroniques, gravement invalidantes ou qui engagent le pronostic vital, sans traitement satisfaisant autorisé dans l'UE • ciblant un groupe de patients • faisant l'objet d'une demande d'AMM ou d'essais cliniques
Processus	<ul style="list-style-type: none"> • 6-7 mois avant le dépôt de la demande d'AMM : notification à l'EMA de son intention de demander une évaluation accélérée • 2-3 mois avant la soumission : demande d'évaluation accélérée à réitérer • autre possibilité : si l'accès à PRIME accordé précédemment, demande de la re-confirmation des critères d'évaluation accélérée avant la demande d'AMM 	<ul style="list-style-type: none"> • Demande d'avis scientifique/assistance protocolaire à l'EMA le plus tôt possible sur la faisabilité d'une telle AMM • Demande lors de la soumission du dossier d'AMM • Possibilité de proposition par le CHMP lors de l'évaluation d'une demande d'AMM 	<ul style="list-style-type: none"> • Demande d'avis scientifique/assistance protocolaire à l'EMA ou aux États membres le plus tôt possible sur la faisabilité d'une telle AMM • Demande lors de la soumission du dossier d'AMM 	<ul style="list-style-type: none"> • Demande d'avis du CHMP sur l'utilisation compassionnelle impossible pour les demandeurs, ils doivent donc se mettre en liaison avec les autorités nationales compétentes.

Programme	Évaluation accélérée	AMM conditionnelle	AMM dans des circonstances exceptionnelles	Usage compassionnel
Principales caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> Réduction du délai d'évaluation des demandes d'AMM à 150 jours ou moins (par rapport à 210 jours) 	<ul style="list-style-type: none"> AMM anticipée des médicaments pour les patients ayant des besoins médicaux non satisfaits, sur la base de données cliniques moins complètes Données complètes générées après autorisation dans les délais convenus avec l'EMA 	<ul style="list-style-type: none"> En principe, le manque de données pour constituer un dossier complet ne permettra pas à cette AMM de devenir une AMM standard. 	<ul style="list-style-type: none"> Avantage pour les patients gravement malades qui ne peuvent pas être traités de manière satisfaisante ou ne peuvent pas participer à des essais cliniques en cours Recommandations du CHMP aux États membres pour harmoniser les conditions d'utilisation, la distribution et la population cible

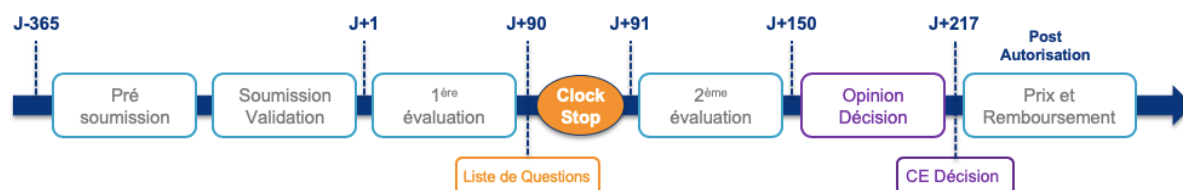
1. Les bases juridiques européennes

1.1. L'évaluation accélérée

L'évaluation accélérée est un dispositif qui permet de réduire le délai imparti au CHMP pour examiner une demande d'AMM soumise dans le cadre de la procédure centralisée.

Lorsqu'un médicament présente un intérêt majeur pour la santé publique, notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique, conformément à l'article 14(9) du règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié, il peut être évalué par une procédure centralisée avec un calendrier d'évaluation accélérée. L'évaluation se fera en 150 jours au lieu de 210 si l'entreprise fournit les justifications suffisantes (Figure 8). Il est important de noter que le temps d'évaluation des données qui est de 80 jours reste inchangé conformément à l'article 6(3) de ce même règlement (8)(37).

Figure 8 : Calendrier accéléré de l'évaluation d'une procédure centralisée



CE : Commission Européenne

a. Critères d'éligibilité

Il n'existe pas de définition unique de ce qui constitue un intérêt majeur pour la santé publique. Un éclairage est apporté par l'EMA dans son guide de pré-autorisation EMA/821278/2015, qui souligne l'importance que chaque demande soit justifiée par le demandeur au cas par cas (38). La justification doit inclure les principaux avantages escomptés et présenter les arguments à l'appui de cette affirmation selon laquelle le médicament introduit de nouvelles méthodes de traitement ou améliore les méthodes existantes. Dans une plus large mesure, le médicament répond aux besoins non satisfaits en matière de maintien et d'amélioration de la santé publique.

Il est toutefois important de noter que les exigences en matière de preuves pour les demandes à évaluer dans le cadre d'une évaluation accélérée, notamment concernant les données cliniques, sont les mêmes que pour les autres demandes.

Dans le cadre du programme *PRiority MEDicines* (PRIME), programme lancé en mars 2016 par l'EMA pour renforcer le soutien aux médicaments ciblant un besoin médical non satisfait, il est désormais possible pour les candidats de recevoir une confirmation au cours de la phase de développement clinique que leur médicament pourrait être éligible à une évaluation accélérée conformément aux récompenses offertes par ce programme (37).

b. Procédure

Tout projet de demande d'évaluation accélérée doit être communiqué à l'EMA six à sept mois avant la soumission du dossier de demande d'AMM. Durant cette réunion, appelée « réunion de pré-soumission », l'entreprise peut discuter de sa proposition d'évaluation accélérée avec l'Agence, les rapporteurs du CHMP et de tout autre comité concerné présent. Les données recueillies pour cette demande et le plan de gestion des risques (PGR) que le demandeur envisage d'inclure dans le dossier de demande d'AMM peuvent également être présentés.

La demande de réunion de pré-soumission envoyée électroniquement à l'EMA contient notamment :

- un formulaire de demande de pré-soumission (que l'on trouve à disposition sur le site de l'EMA)([Annexe 1 : Dossier de candidature du médicament à la procédure centralisée \(formulaire de l'EMA à la date du 19 février 2020\)](#))(38),
- les justifications de cette demande d'évaluation accélérée présentées sous la forme d'un document court, mais complet (longueur idéale de 5 à 10 pages), comprenant les éléments clefs qui apportent le niveau de détail approprié,
- la justification des respects des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et cliniques (BPC) afin que les inspections de routine de BPC et pré-approbation des BPF puissent être intégrées à la procédure d'évaluation accélérée.

Elle est suivie d'une nouvelle demande d'évaluation accélérée deux à trois mois avant le dépôt du dossier.

Après vérification de la recevabilité de la demande par l'EMA, elle est transmise aux rapporteurs qui émettent une note d'information basée sur les pièces justificatives reçues, comprenant leur recommandation concernant une évaluation accélérée. Cette décision est communiquée au demandeur avec les justifications nécessaires et un résumé de cette décision sera publié dans le rapport d'évaluation du CHMP à l'issue de la procédure

centralisée. Si une demande de procédure d'évaluation accélérée est acceptée, le CHMP tient compte du calendrier standard convenu pour cette procédure, disponible sur le site de l'EMA (37).

On note que la décision d'octroyer ou non une procédure d'évaluation accélérée ne présume pas d'un avis favorable du CHMP pour l'octroi d'une AMM.

1.2. L'AMM conditionnelle

L'EMA soutient le développement de médicaments répondant aux besoins médicaux non satisfaits des patients. Dans l'intérêt de la santé publique, un demandeur peut obtenir une AMM conditionnelle lorsque son médicament répond à des critères bien particuliers et lorsque le bénéfice de la mise à disposition immédiate du médicament l'emporte sur les risques engendrés par des données moins complètes que celles requises pour une AMM classique.

Cette AMM conditionnelle, introduite par l'article 14(7) du règlement (CE) n°726/2004 concernant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, a fait l'objet d'une précision avec le règlement (CE) n°507/2006, en vigueur au moment de cette thèse (8)(39).

Une AMM conditionnelle n'est valable que pour une durée d'un an et oblige son titulaire à remplir des obligations spécifiques (études cliniques nouvelles ou en cours, parfois des activités supplémentaires) en vue de fournir des données complètes dans un délai convenu avec le CHMP, confirmant le rapport bénéfices/risques favorable nécessaire à une AMM standard (39).

a. Critères d'éligibilité

Conformément à l'article 2 du règlement (CE) 507/2006, les catégories de médicaments éligibles à cette AMM conditionnelle sont ceux qui (39) :

- sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de maladies gravement invalidantes ou mettant en jeu le pronostic vital ;
- sont destinés à traiter des menaces pour la santé publique dûment reconnues soit par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou par la Commission Européenne dans le cadre de la décision n°2119/98/CE (situations d'urgence) ;
- sont désignés comme médicaments orphelins conformément à l'article 3 du règlement (CE) n°141/2000 (5).

Les conditions prises en compte pour l'octroi de cette AMM conditionnelle sont :

- la nécessité pour le médicament d'un rapport bénéfices/risques positif ;
- la probabilité que le demandeur sera en mesure de fournir des données complètes ;
- le fait que les besoins médicaux non satisfaits seront satisfaits grâce au nouveau traitement ;

- que l'avantage pour la santé publique de la disponibilité immédiate du médicament sur le marché l'emporte sur les risques liés au besoin de données supplémentaires immédiates (38)(40).

On note que d'après l'article 4(2) du règlement (CE) n°507/2006, on entend par « besoins médicaux non satisfaits » une affection pour laquelle il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement autorisée dans la Communauté européenne ou, même si une telle méthode existe, pour laquelle le médicament concerné apportera un avantage thérapeutique majeur aux malades (8)(39).

b. Procédure

Selon les recommandations mises en ligne par l'EMA, les candidats à une AMM conditionnelle sont invités à prendre contact rapidement avec l'Agence européenne du médicament au moyen d'avis scientifiques ou d'une assistance protocolaire concernant leurs éventuelles questions sur le développement clinique, pédiatrique ou sur le plan de pharmacovigilance etc. D'autres parties prenantes peuvent être incluses comme des comités pertinents de l'EMA tel que le COMP pour des médicaments orphelins par exemple.

Six à sept mois avant la soumission de la demande d'AMM conditionnelle, le demandeur doit envoyer une lettre d'intention à l'EMA, sous la forme d'un formulaire à remplir. Peu de temps après réception de cette lettre, une réunion de pré-soumission est organisée, au cours de laquelle les candidats sont encouragés à discuter de leur projet et de son adéquation aux spécificités de cette autorisation conditionnelle.

La demande officielle d'AMM conditionnelle est faite au moment de la soumission de la demande d'évaluation du dossier. On peut observer que les conditions de fond de cette AMM en font une AMM potentiellement compatible avec une évaluation accélérée.

L'AMM conditionnelle inclut des obligations telles que la soumission de résultats finaux d'essais cliniques dans un délai spécifique, de résultats d'analyses supplémentaires demandées et parfois même de résultats d'analyses qualité lorsque le médicament avait été autorisé en situation d'urgence (41). Ces données additionnelles permettront de transformer l'AMM conditionnelle en une AMM dite « standard » si le rapport bénéfices/risques est confirmé. Il est possible de consulter ces obligations dans le rapport d'évaluation public européen (EPAR) du médicament (39).

Cette AMM est valable pour un an. Son renouvellement doit être demandé six mois à l'avance si l'entreprise pharmaceutique le souhaite, accompagné d'un rapport intermédiaire sur le respect des obligations précitées. L'EMA doit rendre un avis dans les 90 jours après réception de la demande (article 6 du règlement (CE) n°507/2006). On observe qu'afin de garantir que les médicaments ne soient pas retirés du marché, sauf pour des raisons liées à la santé publique, cette AMM conditionnelle a pour effet de rester valable jusqu'à ce que la Commission Européenne rende sa décision sur la procédure d'évaluation de la demande de renouvellement (39).

Des informations claires doivent être fournies aux patients et aux professionnels de santé sur le caractère conditionnel de l'autorisation. Il est donc nécessaire que ces informations soient clairement indiquées dans le RCP du médicament concerné ainsi que dans sa notice conformément à l'article 8 du règlement (CE) n°507/2006 (39). Par ailleurs, conformément à l'article 23 du règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié, ces médicaments sont soumis à une surveillance supplémentaire et sont identifiables rapidement grâce à un triangle noir inversé accompagné de la phrase suivante « ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire » présente sur ce même RCP et notice (Figure 9)(8)(42).

Figure 9 : Logo présent sur les médicament faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire conformément au considérant 4 du règlement (UE) n°198/2013 (43)

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring.

1.3. L'AMM dans des circonstances exceptionnelles

La Commission Européenne ou les États membres peuvent également accorder une AMM en l'absence de données complètes dans des circonstances exceptionnelles. Elle est fondée sur l'article 14(8) du règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié et l'article 22 du Code communautaire des médicaments à usage humain (7)(8). La documentation requise pour les demandes dans des circonstances exceptionnelles est précisée dans la deuxième partie de l'annexe I de cette directive.

a. Critères d'éligibilité

Cette autorisation est envisagée lorsque le demandeur est incapable de fournir des données complètes sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions normales d'utilisation. Les motifs qui justifient cette autorisation sont notamment :

- que les indications auxquelles le médicament est destiné sont rencontrées si rarement que l'on ne peut raisonnablement pas s'attendre à ce que le demandeur fournisse des preuves complètes ; ou bien
- que dans l'état actuel des connaissances scientifiques, il est impossible de fournir des informations complètes ; ou bien encore
- qu'il serait contraire aux principes généralement reconnus d'éthique médicale de collecter de telles informations.

Par conséquent, l'AMM accordée dans des circonstances exceptionnelles correspond à une situation où, contrairement à l'AMM conditionnelle, le demandeur ne pourra pas compléter le dossier. Elle est subordonnée à l'obligation pour le demandeur de mesures de suivi de sécurité du médicament y compris la notification aux autorités compétentes de tout incident lié à son utilisation et les mesures à prendre (38).

b. Procédure

Le plus tôt possible lors du développement d'un médicament, l'entreprise pharmaceutique est invitée à demander à l'EMA un avis scientifique sur la justification d'une demande d'AMM dans des circonstances exceptionnelles et plus en particulier sur l'impossibilité de fournir des données complètes. Pour aider les entreprises à savoir si leur médicament rentre dans le cadre de cette AMM, l'EMA a publié une *guideline* (EMEA/357981/2005) sur son site internet,

comparant cette AMM à l'AMM conditionnelle et à une AMM dite « standard ». Cette *guideline* nommée « Guide relatif aux procédures d'octroi d'une autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles, conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n°726/2004 » permet également de savoir quand soumettre sa demande et quels types de documents sont nécessaires pour cette demande (44).

Six à sept mois avant la soumission du dossier EU-CTD, le demandeur doit envoyer une lettre d'intention de soumission d'une AMM dans des circonstances exceptionnelles à l'EMA. Cette notification doit inclure une explication des raisons pour lesquelles il estime que son médicament est éligible à cette procédure ainsi que les documents nécessaires à sa justification, couvrant les aspects suivants (44) :

- une déclaration selon laquelle il peut démontrer qu'il est incapable de fournir des données non-cliniques ou cliniques complètes sur l'efficacité et la sécurité dans des conditions normales d'utilisation ;
- une liste des données d'efficacité ou de sécurité non-cliniques et/ou cliniques qui ne peuvent pas être fournies de manière exhaustive ;
- les justifications des motifs de sa demande en adéquation avec les conditions d'éligibilité à l'AMM dans des circonstances exceptionnelles, rédigées conformément à la *guideline* de l'EMA du 15 décembre 2005 (EMEA/357981/2005)(44) ;
- les propositions d'informations détaillées sur les processus et obligations spécifiques à respecter en termes de sécurité, de programmes d'études, de conditions de prescription ou d'administration, d'informations sur le médicament ; rédigées conformément à l'article 22 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée (7)(45).

Lorsqu'une AMM dans des circonstances exceptionnelles est accordée, le RCP et la notice doivent mentionner que cette AMM a été délivrée sous réserve de certaines obligations spécifiques qui doivent être réexaminées chaque année conformément à l'article 14(8) du règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié et à l'article 22 du Code communautaire des médicaments à usage humain (7)(8). Comme pour les AMM conditionnelles, en application de l'article 23 du règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié, un triangle noir inversé accompagné de la phrase suivante « ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire », sont présents sur le RCP et la notice dans le but de distinguer les médicaments plus facilement (Figure 9)(8).

On observe que cette AMM, valide pendant cinq ans, est soumise à une réévaluation annuelle de ses données conformément à l'article 14(2) du règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié et à l'article 22 du Code communautaire des médicaments à usage humain (7). Après 5 ans, l'AMM dans des circonstances exceptionnelles est renouvelée pour une durée illimitée, sauf si un avis de l'EMA est émis durant la procédure préalable à ce renouvellement et limite ce dernier à 5 ans pour des considérations de pharmacovigilance selon l'article 22 du règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié (8)(38).

Il est important de noter qu'une AMM dans des circonstances exceptionnelles ne devrait pas être accordée si une AMM conditionnelle est plus appropriée. En effet, une AMM conditionnelle est accordée en l'absence de données cliniques complètes mais en sachant que le demandeur sera en mesure de les fournir dans un court délai. Dans le cas particulier des AMM dans des circonstances exceptionnelles, toute procédure ou obligation spécifique imposée vise à fournir des informations sur l'utilisation sûre et efficace du médicament et ne conduit généralement pas à la constitution d'un dossier complet ([Tableau 4](#))(38).

Tableau 4 : Présentation comparée de l'AMM conditionnelle et de l'AMM dans des circonstances exceptionnelles

	AMM conditionnelle	AMM dans des circonstances exceptionnelles
Autorités compétentes	EMA et Commission Européenne	EMA et Commission Européenne Autorités Nationales
Champ d'application et conditions de fond	<p>Médicaments développés dans le cadre des BPC et BPF, destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de maladies gravement invalidantes ou pouvant mettre la vie en danger et répondant à tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - conditions de fond de l'AMM conditionnelle - demandeur susceptible de pouvoir fournir des données complètes dans le temps - satisfaction de besoins médicaux non satisfaits - avantages de la disponibilité immédiate du médicament l'emportant sur les risques liés aux données manquantes 	<p>Médicaments développés dans le cadre des BPC et BPF, remplissant les conditions de fond de cette AMM, sans données complètes sur l'efficacité et la sécurité dans des conditions normales d'utilisation, car :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les indications rencontrées sont si rares que l'on ne peut raisonnablement pas s'attendre à ce que le demandeur fournisse des preuves complètes, ou - dans l'état actuel des connaissances scientifiques, des informations complètes ne peuvent être fournies, ou - il serait contraire aux principes généralement reconnus d'éthique médicale de collecter de telles informations.
Dossier	Données complètes pas encore disponibles mais qui seront générées après l'obtention de l'AMM conditionnelle dans les délais convenus avec le CHMP.	Impossibilité de fournir des données complètes sur l'efficacité et la sécurité du médicament en raison des circonstances exceptionnelles précitées.
Durée de validité	1 an, à renouveler chaque année sur la base d'un examen des obligations spécifiques et de la réévaluation du rapport bénéfices/risques	5 ans, renouvelable, avec réévaluation annuelle du respect des obligations spécifiques et de l'impact des données récoltées dans ce cadre. Réévaluation également du rapport bénéfices/risques.
Post-Autorisation	Une fois les données complètes fournies, une AMM conditionnelle peut être convertie en AMM dite « standard ».	En principe, le manque de données pour constituer un dossier complet ne permettra pas à cette AMM dans des circonstances exceptionnelles d'être convertie en une AMM dite « standard ».

1.4. Usage compassionnel (Compassionate Use)

Institué par l'article 83 du règlement (CE) n°726/2004, l'utilisation compassionnelle d'un médicament est une alternative de traitement qui permet aux États membres de rendre possible l'utilisation de certains médicaments non encore autorisés et entrant dans le champ obligatoire de la procédure centralisée. Ainsi dans des conditions strictes, les médicaments en développement clinique peuvent être mis à la disposition de groupes de patients atteints d'une maladie pour laquelle aucun traitement autorisé n'est satisfaisant, dès lors que ces patients ne peuvent pas participer à des essais cliniques (8).

Cet outil réglementaire est conçu pour :

- faciliter et améliorer l'accès des patients de l'Union Européenne aux programmes d'utilisation compassionnelle ;
- favoriser une approche commune des conditions d'utilisation et de distribution du médicament, ainsi que définir communément une population cible de patients concernés ;
- accroître la transparence entre les États membres en termes de disponibilité du traitement.

a. Critères d'éligibilité

Les programmes compassionnels ne sont applicables que si le médicament peut offrir un traitement à des patients atteints d'une maladie potentiellement mortelle, chronique ou très invalidante, qui ne peut être traitée de manière satisfaisante avec un médicament autorisé. Les patients éligibles à ces programmes sont dans une impasse thérapeutique et n'ont d'autre alternative que de rentrer dans le cadre de l'usage compassionnel d'un médicament où ils pourront alors bénéficier de traitements prometteurs dans l'indication pertinente.

Conformément à l'article 83 du règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié, un médicament peut être éligible à l'usage compassionnel s'il remplit les critères suivants (8) :

- le médicament doit être mis à la disposition des « patients atteints d'une maladie chronique ou grave ou d'une maladie mortelle et qui ne peuvent pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé » dans l'Union Européenne,
- le programme d'usage compassionnel est destiné à un « groupe de patients »,
- le médicament fait l'objet d'une demande d'AMM centralisée conformément à l'article 6 du règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié ou fait l'objet d'essais cliniques dans l'Union Européenne ou ailleurs.

En conséquence, l'article 83 ne s'applique pas :

- aux médicaments qui ne sont pas éligibles à la procédure centralisée,
- à un patient individuel,
- à un médicament déjà autorisé via la procédure centralisée, même si les conditions d'utilisation et la population cible proposée sont différentes de celles de l'AMM.

Les entreprises pharmaceutiques bénéficient de recommandations de l'EMA par l'intermédiaire du CHMP ainsi que d'un document de questions/réponses pour les guider, qui ne créent toutefois pas de cadre juridique. Le but de l'Agence est de normaliser les pratiques dans les différents pays de l'Union Européenne, toutefois les programmes compassionnels sont coordonnés et mis en œuvre par les États membres qui définissent leurs propres règles et procédures.

Si besoin, les autorités nationales compétentes peuvent demander à l'EMA un avis sur la manière d'administrer, de distribuer et d'utiliser certains médicaments. La Finlande, la Suède et l'Irlande, ont fait appel à l'EMA en 2010, 2013 et 2014 pour recevoir l'avis du CHMP quant à l'éligibilité de certains médicaments à un usage compassionnel ([Tableau 5](#)). Le CHMP identifie alors le profil des patients qui pourraient bénéficier de ce programme et les États membres devront prendre en compte ces recommandations lors de la prise de décision. Par la suite, les autorités nationales compétentes informent l'Agence de la mise à disposition du médicament à un groupe de patients pour un usage compassionnel comme ce fût le cas pour les médicaments Harvoni[®], Daklinza[®], Sovaldi[®], Dectova[®] et Tamiflu[®] ([Tableau 5](#)).

On observe que les fabricants et les demandeurs d'un usage compassionnel ne doivent eux pas contacter l'EMA pour demander un avis sur un potentiel usage compassionnel mais ils peuvent informer l'Agence des demandes en cours au niveau national (46).

Tableau 5 : Liste des avis rendus par le CHMP sur l'utilisation compassionnelle de médicaments entre 2010 et 2014 (informations disponibles en juillet 2019)

	Harvoni®	Daklinza®	Sovaldi®	Dectova®	Tamiflu®
Substance(s) active(s)	Ledipasvir, Sofosbuvir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Zanamivir	Oseltamivir phosphate
Dosage	90 mg/400 mg	30 et 60 mg	400 mg	10 mg/ml	100 mg
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé	Comprimé pelliculé	Comprimé pelliculé	Solution pour perfusion	Poudre pour solution pour perfusion
État membre notifiant à l'EMA	Irlande	Suède	Suède	Suède	Finlande
Informations associées à l'avis du CHMP	- Conditions d'utilisation et de distribution - patients ciblés - conditions de surveillance de la sécurité	- Conditions d'utilisation et de distribution - patients ciblés - conditions de surveillance de la sécurité	- Conditions d'utilisation et de distribution - patients ciblés - conditions de surveillance de la sécurité	- Conditions d'utilisation et de distribution - patients ciblés - conditions de surveillance de la sécurité	- Conditions d'utilisation et de distribution - patients ciblés - conditions de surveillance de la sécurité
Date de l'avis	20/02/2014	21/11/2013	24/10/2013	18/02/2010	20/01/2010
Entreprise	Gilead Sciences Limited	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Gilead Sciences International Limited	GlaxoSmithKline Research & Development Limited	F. Hoffmann-La Roche Limited
Statut de l'usage compassionnel	En cours	En cours	En cours	En cours	Terminé

b. Procédure

Faisant suite à l'article 83 du règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié, presque tous les États membres de l'Europe du médicament ont mis en place un cadre juridique national pour une utilisation compassionnelle de certains médicaments (Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Italie, Lettonie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovénie, Suède). Toutefois, les procédures sont variables entre elles. En effet, dans certains pays, les entreprises pharmaceutiques devront payer pour pouvoir participer à un programme d'usage compassionnel comme le Royaume-Uni (3,624£ à payer rien que pour la première étape de l'usage compassionnel qui est la désignation « *Promising Innovative Medicine* »), alors que pour d'autres non, comme c'est le cas en France. De même, les données administratives et celles qui concernent le médicament peuvent varier, ainsi que les temps de revue d'instruction des demandes par les agences (50 jours en Belgique, 60 pour la Roumanie) (voir [Annexe 2 : Programmes d'usage compassionnel de cohorte dans les États membres](#)).

On note que les demandes d'usage compassionnel peuvent se faire à la demande de professionnels de santé, d'associations de malades, ou de l'entreprise fabriquant le médicament¹ chaque fois que nécessaire.

c. Différence avec l'usage compassionnel individuel (Named Patient Programme (NPP))

Il ne faut pas confondre cette utilisation compassionnelle dans le cadre du programme d'usage compassionnel avec les traitements compassionnels « nominatifs » appelés Named Patient Programmes (NPP), dans lesquels les médecins obtiennent les médicaments directement auprès des fabricants avant AMM conformément à l'article 5 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée (7). L'article stipule qu' « un État membre peut, conformément à la législation en vigueur et en vue de répondre à des besoins spéciaux, exclure des dispositions de la présente directive les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un praticien agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe ». C'est-à-dire que cela se fait sur une base individuelle sous la responsabilité directe du médecin et l'EMA n'a pas besoin d'être informée (voir [Annexe 3 : Cadre juridique pour la mise à disposition d'un médicament sans AMM à titre nominatif dans les États membres](#))(46).

¹ Ces demandes sont soumises à des restrictions et des processus différents en fonction des pays (Voir [Section I.B.3 : Les spécificités nationales](#)).

2. Apport des programmes PRIME et *Adaptative pathway* du ressort de l'EMA

L'Agence européenne a également lancé différents programmes tels que PRIME et *Adaptative pathway* pour soutenir le développement de médicaments répondant aux besoins médicaux non satisfaits. Dans le cadre de ces programmes, elle encourage les entreprises pharmaceutiques à se concentrer sur les médicaments susceptibles de faire une réelle différence pour les patients et combler un vide thérapeutique ([Tableau 6](#)).

La base juridique de ces programmes repose sur des *guidelines* telles que modifiées, publiées par l'EMA qui sont :

- pour PRIME,
 - o « Guide de l'agence européenne des médicaments pour les candidats souhaitant accéder au programme PRIME » publiée en mars 2016 ([Annexe 4](#))(47),
 - o « Renforcement du dialogue précoce pour faciliter l'évaluation accélérée des médicaments prioritaires (PRIME) » publiée en mars 2016 (48),
 - o « Guide de l'agence européenne des médicaments sur les interactions [entre l'agence, le demandeur d'AMM et le rapporteur] dans le contexte de PRIME » publiée en mai 2018 (49).

- pour *Adaptative pathway* :
 - o « Conseils aux entreprises envisageant l'approche *Adaptative pathway* » publiée en août 2016 ([Annexe 5](#))(50).

Tableau 6 : Comparaison des programmes européens PRIME et *Adaptative pathway* pour faciliter une mise sur le marché anticipée du médicament

	PRIME	<i>Adaptative pathway</i>
Mécanisme	Régime de soutien pour le développement de médicaments.	Programme s'appuyant sur les cadres juridiques existants pour octroyer une autorisation de mise sur le marché graduellement.
Médicaments éligibles	Médicaments présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et en particulier du point de vue de l'innovation thérapeutique (besoin médical non satisfait).	S'applique principalement aux traitements dans les zones de grands besoins médicaux où il est difficile de collecter des données par des voies traditionnelles et où de vastes essais cliniques exposerait inutilement des patients qui ne bénéficieraient probablement pas du médicament.
Soumission	Au cours du développement, sur la base de preuves cliniques préliminaires (preuve de concept). Les PME et les universitaires peuvent y accéder plus tôt (preuve de principe).	Les premières étapes du développement offrent une meilleure opportunité pour un dialogue significatif et une contribution des régulateurs, des organismes d'évaluation des technologies de santé et des patients. Il existe toutefois une certaine flexibilité. Le type, l'étendue et le moment des données à générer dépendront des caractéristiques du produit, de la maladie et de la voie de développement choisie.
Principales caractéristiques	Identification précoce des candidats pour une évaluation accélérée. Le rapporteur du CHMP est nommé plus tôt. Soutien scientifique et réglementaire renforcé du SAWP, CHMP et autres comités scientifiques compétents et de l'EMA. Un contact dédié au sein de l'EMA.	Visé à accélérer la mise à disposition de médicaments innovants à des groupes de patients ayant de grands besoins médicaux non satisfaits : l'autorisation initiale est délivrée d'abord pour un groupe restreint de patients puis, selon l'état des données réelles, après des phases itératives de d'évidence et d'adaptation de l'autorisation, ce groupe peut successivement être agrandi.

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des médicaments)

PME : Petites et Moyennes Entreprises

SAWP : Scientific Advice Working Party

2.1. Le programme PRIME

Afin de répondre aux attentes légitimes des patients et de tenir compte de la progression de plus en plus rapide des sciences et thérapies, l'EMA a lancé le programme PRIME (*PRiority MEdicines*) en mars 2016.

Ce processus vise à fournir un soutien scientifique et réglementaire précoce et renforcé à des médicaments présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique, ainsi que de l'innovation thérapeutique. Ce programme a été mis en place pour accompagner le développement des médicaments qui pourraient répondre de manière significative aux besoins médicaux non satisfaits des patients. Le système PRIME offre la possibilité non seulement d'identifier plus tôt les médicaments remplissant les critères d'évaluation accélérée, mais également d'améliorer le soutien réglementaire et scientifique des étapes clés du développement. Ainsi, il permet de créer des relations avec des membres du CHMP très tôt dans le programme de développement du médicament et de recevoir des avis du comité *Scientific Advice Working Party* (SAWP) à un stade précoce afin de favoriser un soutien coordonné et pertinent de l'EMA. Le SAWP est un groupe de travail permanent de l'EMA dont le seul mandat est de fournir des avis scientifiques et une assistance en matière de protocole (aussi appelée « assistance protocolaire »)(51). Pour la seule année de 2018, le SAWP a donné 634 avis scientifiques et assistances protocolaires confondus (52).

a. Critères d'éligibilité

Le programme PRIME est axé sur les médicaments pouvant offrir un avantage thérapeutique majeur par rapport aux traitements existants, ou bénéficier à des patients sans autre alternative de traitement. Il est mis en œuvre dans le cadre d'une démarche volontaire des laboratoires et soumis à une demande justifiant le respect des critères d'éligibilité.

Les médicaments éligibles à ce programme doivent cibler des maladies pour lesquelles les besoins médicaux ne sont pas satisfaits. Aucune méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement dans la Communauté européenne ne doit être disponible pour les patients ; si une telle méthode existe, le médicament en question doit présenter un avantage thérapeutique majeur pour les personnes concernées. Cette demande d'éligibilité dans une indication donnée doit être étayée par des données démontrant que le médicament peut potentiellement apporter un avantage thérapeutique majeur aux patients, grâce à une amélioration cliniquement significative de l'efficacité telle que l'impact sur la prévention, l'apparition ou la durée d'un traitement.

Toute entreprise pharmaceutique engagée dans le développement clinique exploratoire du médicament peut soumettre une demande d'inclusion au programme PRIME en fonction de la disponibilité des preuves collectées chez des patients, indiquant l'activité prometteuse du médicament et son potentiel pour répondre de manière significative à un besoin médical non satisfait (preuve de concept).

Les candidats du secteur universitaire et des petites et moyennes entreprises (PME) peuvent soumettre une demande d'éligibilité à un stade plus précoce de développement, c'est-à-dire avec des données non-cliniques si celles-ci sont convaincantes, dans un modèle pertinent, et fournissant des preuves d'une activité potentiellement prometteuse (preuve de principe)(Annexe 4 : Guide de l'Agence européenne des médicaments pour les candidats souhaitant accéder au programme PRIME (version en juin 2019)(47))(53)(54).

b. Procédure

La soumission d'une application à la procédure PRIME se fait via Eudralink (portail de soumission et communication sécurisé de l'EMA) en conformité avec le calendrier de l'EMA.

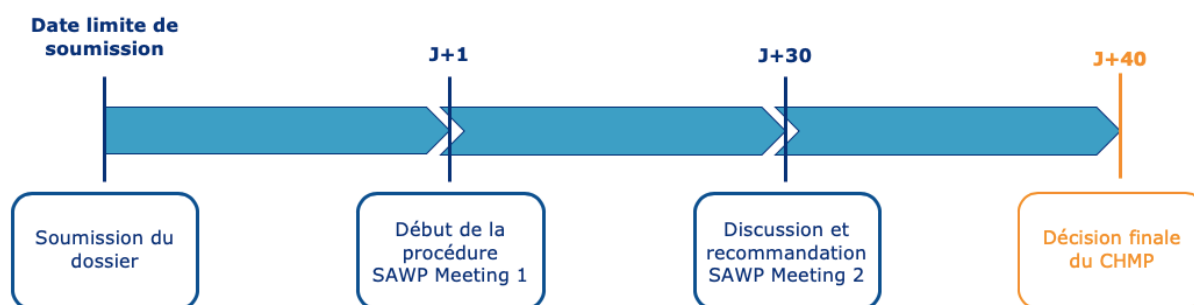
Elle comprend notamment :

- un formulaire de demande de pré-soumission que l'on trouve sur le site de l'EMA,
- un document de justification rempli par le demandeur,
- les références citées dans le document de justification.

Après l'envoi de ces documents, un responsable scientifique de l'EMA confirme si cette soumission rentre dans le champ d'application du programme et si les documents fournis sont adéquats pour une évaluation du dossier. Lorsque le dossier a été jugé recevable, la phase d'évaluation commence et se décompose de la manière suivante (Figure 10) :

- **jour 1** : début de la procédure dans le cadre d'une première réunion première du *Scientific Advice Working Party* (SAWP), comité de l'EMA
- **jour 30** : discussion et recommandation en réunion plénière (deuxième réunion du SAWP)
- **jour 40** : recommandation finale du CHMP adoptée en réunion plénière

Figure 10 : Calendrier de la procédure d'évaluation des candidatures au programme PRIME



CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)

SAWP : Scientific Advice Working Party

Au terme de ces 40 jours, une lettre est envoyée au demandeur comprenant les résultats de l'évaluation et les raisons pour lesquelles le CHMP a accordé l'entrée ou non du médicament dans le programme PRIME. Si le résultat de l'évaluation du dossier est positif, l'admissibilité à la procédure centralisée est également confirmée dans le même temps (47).

Un aperçu du nombre de recommandations adoptées pour le programme PRIME est publié dans le rapport mensuel du CHMP. L'EMA publie également certaines informations sur les médicaments pour lesquels l'admissibilité au régime a été accordé, indiquant :

- le nom de la substance active (DCI),
- le type de médicament (chimique, biologique ou thérapie innovante),
- l'indication prévue,
- le type de données fournies pour la demande d'éligibilité,
- le type de demandeur (PME, secteur universitaire ou autres).

Pour les médicaments dont l'admissibilité a été refusée, aucune procédure d'appel n'est possible. Les mêmes informations sont publiées à l'exception du nom de la substance active afin d'éviter toute connotation négative pour son développement.

Les candidats non admissibles au programme PRIME sont toujours encouragés à demander des avis scientifiques afin d'obtenir le point de vue du CHMP sur leurs plans de développement. Ils peuvent présenter une nouvelle demande si une nouvelle preuve clinique est obtenue et qu'elle démontre le potentiel d'avoir un intérêt majeur pour la santé publique du médicament ([Annexe 4 : Guide de l'Agence européenne des médicaments pour les candidats souhaitant accéder au programme PRIME \(version en juin 2019\)\(47\)](#)).

c. *Apport du programme PRIME*

Le programme PRIME offre au médicament un soutien adapté à son développement clinique. Ceux qui sont développés par des PME ou par le secteur universitaire, peuvent entrer dans le programme PRIME dès la démonstration de preuve de concept comme mentionné plus haut. Ils bénéficieront alors des supports suivants de la part de l'EMA :

- sensibilisation aux exigences réglementaires dès le début du développement, pour des conseils, avis scientifiques et réglementaires concernant le développement global et les étapes principales de ce développement, avec la possibilité d'impliquer de multiples parties (organismes d'évaluation des technologies de santé, patients etc).
- aide pour surmonter les obstacles financiers et progresser dans les étapes ultérieures du développement.
- sur demande, réduction de frais pour leurs demandes d'avis scientifiques.

Aux stades cliniques du développement, c'est-à-dire lorsque les preuves de concept ont été démontrées, toutes les entreprises pharmaceutiques faisant partie du programme PRIME vont pouvoir bénéficier d'avantages, tels que :

- la désignation rapide du rapporteur faisant partie du CHMP,
- une première réunion de lancement appelée « *kick off meeting* », avec une participation multidisciplinaire des comités de l'Agence européenne (SAWP, Comité pour les thérapies avancées (CAT), Comité pour les médicaments orphelins (COMP), Comité Pédiatrique (PDCO), Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC) et experts pertinents (le cas échéant)), y compris le rapporteur désigné du CHMP, afin de débattre du programme de développement proposé et donner des orientations préliminaires sur les exigences à remplir pour une demande d'AMM avec notamment l'introduction d'un calendrier pour les futures activités de développement du médicament (planification des réunions d'avis scientifiques et réglementaires, détermination des délais de présentation des différents documents requis tels que le plan d'investigation pédiatrique (PIP)),
- des avis scientifiques sur des points de décision et problèmes clés pour la préparation de l'AMM avec la possibilité d'impliquer de multiples parties prenantes le cas échéant (organismes d'évaluation des technologies de santé, des patients etc.), y compris des avis scientifiques sur le plan de gestion des risques et les activités post-autorisation,

- un soutien coordonné de l'EMA tout au long du développement afin de traiter les questions liées aux aspects réglementaires,
- une évaluation accélérée de la demande d'AMM.

La nomination rapide du rapporteur faisant partie du CHMP est un élément clef du programme PRIME qui permet un suivi de proximité ainsi qu'un soutien pour le développement clinique de médicaments innovants basés sur une expertise pertinente dans le domaine thérapeutique et/ou le type de médicament. Le rapporteur et son équipe d'évaluation examinent les aspects préliminaires de l'AMM, tant d'un point de vue technique que scientifique, et veillent à ce que des aspects importants du programme de développement soient discutés par le CHMP par le biais d'avis scientifiques ou d'une assistance protocolaire de manière complète et en temps opportun.

Ces avis scientifiques offrent au candidat la possibilité de discuter de manière détaillée du plan de développement du médicament, de la conception des études pivots, aux activités post-autorisation, ainsi que les différentes possibilités réglementaires pour une mise sur le marché anticipée.

Deux coordinateurs du SAWP sont nommés pour chaque procédure. L'un d'eux suit chaque demande d'avis reçue, ce qui peut permettre d'utiliser des délais de procédure plus courts que ceux publiés sur le site de l'EMA (48). Dans la mesure du possible, l'un des coordinateurs du SAWP est nommé dans la même délégation que le rapporteur du CHMP afin de faciliter la continuité du soutien et le partage des connaissances.

Un tel dialogue précoce entre le demandeur et les comités de l'EMA garantit la création d'un ensemble de données robustes conçu pour répondre aux exigences de l'AMM et facilite une évaluation approfondie du rapport bénéfices/risques du nouveau médicament. L'EMA contribue également à ce soutien en sensibilisant le demandeur à l'utilisation d'outils d'accès précoce, ou d'autres initiatives comme par exemple la mise en place d'avis scientifiques en parallèle d'une consultation avec les organismes d'évaluation des technologies de santé tels que la Haute Autorité de Santé (HAS) pour la France, ou le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) pour le Royaume-Uni, dans le but de faciliter l'accès rapide aux patients ainsi que la coordination entre ses comités. Ces avis parallèles permettent aux industriels de recevoir des conseils de la part du SAWP et des organismes d'évaluation des technologies de santé sur les mêmes questions et au même moment. Une réunion réunissant tous ces acteurs peut avoir lieu si nécessaire.

Dans l'ensemble, le programme PRIME a pour but de déboucher sur des plans de développement mieux informés, une meilleure planification d'utilisation des ressources de l'EMA et une qualité accrue des demandes d'AMM, permettant ainsi des évaluations dans un délai accéléré pour promouvoir la possibilité pour les patients d'accéder plus tôt à ces médicaments vis-à-vis desquels les attentes sont grandes (48).

2.2. Le programme *Adaptative pathway*

L'*Adaptative pathway* (appelé aussi AMM fractionnée) a été mis en place en 2014 sous forme d'un projet pilote. Ce programme a pour but le développement de médicaments, ainsi que de générer des données permettant un accès précoce et progressif de ces médicaments à des patients. Il s'inspire en particulier de l'AMM conditionnelle introduite en 2006 par le règlement (CE) n°507/2006 et de l'expérience acquise dans le renforcement des outils de surveillance des médicaments commercialisés mis en place lors de la révision de la législation sur la pharmacovigilance en 2012 (notamment sur les études post-autorisation et sur les registres de patients)(55)(56)(57)(58).

L'*Adaptative pathway* repose sur trois principes :

- le développement itératif, qui signifie :
 - o soit l'approbation par étapes, en commençant par une population restreinte de patients, ensuite étendue à des populations plus larges,
 - o soit la confirmation du rapport bénéfices/risques d'un médicament à la suite d'une AMM conditionnelle basée sur des données précoces utilisant des critères de substitution considérés comme prédictifs de résultats cliniques importants,
- la collecte de preuves à travers les données en vie réelle pour compléter celles des essais cliniques,
- la participation précoce des patients et des organismes d'évaluation des technologies de santé² aux discussions sur le développement d'un médicament (55).

Ce concept s'applique principalement aux traitements dans les domaines thérapeutiques avec de grands besoins médicaux où il est difficile de collecter des données par des voies traditionnelles et où de vastes essais cliniques exposeraient inutilement des patients à des risques alors même qu'ils sont peu susceptibles de recevoir ce médicament,.

Il est important de noter que l'*Adaptative pathway* n'est pas une voie d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments, mais cherche à concilier d'une part un accès rapide pour les patients susceptibles de pouvoir bénéficier de l'efficacité offerte par le médicament et d'autre part la nécessité de fournir des informations adéquates et évolutives sur cette même efficacité et les risques qu'il présente.

² L'évaluation des technologies de santé est une forme de recherche de politique qui examine les conséquences à court et à long termes de l'utilisation d'une technologie de santé. C'est un processus pluridisciplinaire qui a pour objectif de faire la synthèse des informations sur les aspects médicaux, sociaux, économiques et éthiques liés à l'utilisation d'une technologie de santé. Il vise à le faire de manière systématique, transparente, impartiale et rigoureuse (59)

Cette approche s'appuie sur les processus déjà existants dans le secteur juridique de l'Union Européenne ; À savoir :

- les avis scientifiques,
- l'usage compassionnel,
- l'AMM conditionnelle,
- l'AMM dans des circonstances exceptionnelles,
- les registres de patients et autres outils de pharmacovigilance permettant de collecter des données en vie réelle et d'élaborer un PGR pour chaque médicament.

Le programme *d'Adaptive pathway* ne modifie pas les normes traditionnelles d'évaluation du rapport bénéfices/risques d'un médicament ni l'obligation de démontrer que ce rapport est positif pour obtenir une AMM. Un aspect essentiel réside dans l'implication de tous les acteurs et décideurs concernés par le processus de la vie du médicament, y compris ceux qui décident de l'accès au programme des patients dans les États membres. Cela permet de déterminer quels médicaments peuvent faire l'objet d'un développement itératif et de convenir conjointement avec le demandeur et les différents États membres d'un plan de génération de données.

Le but de cette collaboration est d'améliorer l'accès des patients aux médicaments importants.

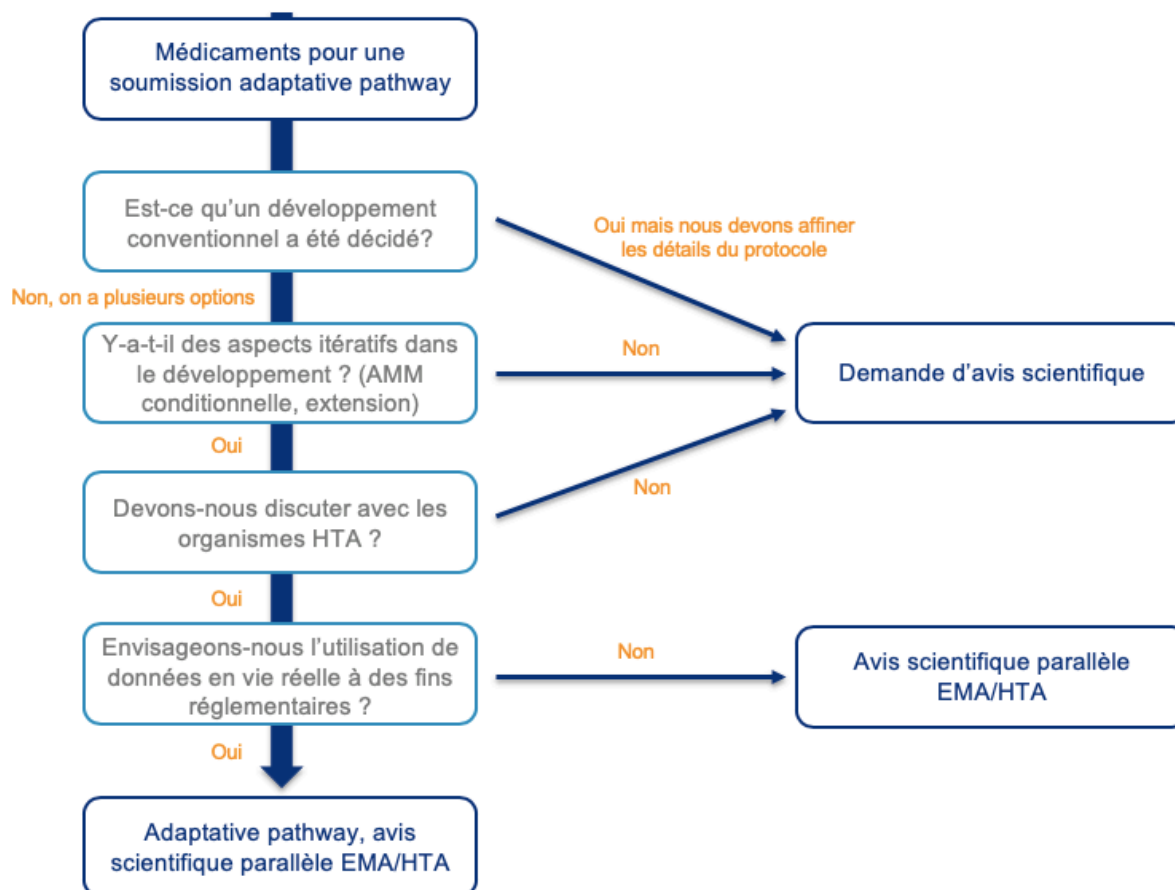
a. Critères d'éligibilité

Dans le cadre de ce projet pilote, l'EMA a invité les entreprises à soumettre des programmes de développement de médicaments répondant à tous les critères suivants ([Figure 11](#)):

- le plan de développement du médicament est itératif et planifié ce qui signifie que les preuves de l'efficacité du médicament peuvent être acquises progressivement pour élargir la population cible dans laquelle l'AMM initiale a été accordée en raison d'un besoin médical plus élevé ; ou alors une réduction progressive de l'incertitude portant sur le rapport bénéfices/risques avec la collecte de données supplémentaires après qu'une AMM initiale (conditionnelle, dans des circonstances exceptionnelles) ait été accordée sur la base de critères de substitution, *d'endpoints* précoces ou sur un échantillon de population réduit.
- une collecte de données en vie réelle complémentaires des essais cliniques randomisés est effectuée. En effet, un plan prospectif cohérent pour recueillir ces données en vie réelle est conçu et mis en place pour collecter ces données de haute qualité afin d'affiner le rapport bénéfices/risques, la valeur thérapeutique et le prix d'un médicament (60).

- l'implication des organismes d'évaluation des technologies de santé et autres parties prenantes en aval du processus de demande d'AMM, avec des propositions sur la manière de répondre aux demandes de ces parties prenantes. Comme le développement du médicament est itératif, des propositions sur certains aspects de ce développement peuvent être discutées avec les organismes d'évaluation des technologies de santé tels que les plans prévus pour démontrer le rapport positif bénéfices/risques, ou bien encore la modification de la valeur proposée du médicament au sein d'un ensemble de données évolutives ; tandis que le contrôle de la prescription, la pertinence des résultats finaux et la gestion des risques peuvent être discutés avec les représentants des patients.

Figure 11 : Critères d'éligibilité au programme *Adaptative pathway* (figure issue de la traduction de l'organigramme publié sur le site de l'EMA)(55)



AMM : Autorisation de mise sur le marché

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des médicaments)

HTA : Health Technology Assessment (Organismes d'évaluation des technologies de santé)

b. *Procédure*

- Phase de pré-notification

Il n'y a pas de formulaire de candidature pour le programme *Adaptative pathway*. Toutefois, une lettre d'intention est requise conformément aux instructions relatives à la demande d'avis scientifiques donnés en parallèle par le SAWP et par les organismes d'évaluation des technologies de santé.

Les entreprises sont invitées à contacter l'EMA par mail ou par appel téléphonique pour discuter du contenu du projet et de l'adéquation de leur candidature avec le programme. Lors de ce premier contact, les principaux éléments de la proposition qui répondent aux critères ci-dessus doivent être décrits : il n'est pas nécessaire de présenter un document finalisé à ce stade.

L'EMA partage les grandes lignes de la proposition avec les parties prenantes désignées par le demandeur afin de confirmer leur intérêt et leur disponibilité pour une réunion conjointe.

A ce stade, le demandeur informe l'EMA de ses disponibilités pour la planification d'une réunion avec tous les acteurs impliqués ainsi que les délais dans lesquels il prévoit de faire sa demande d'avis scientifiques parallèles impliquant le SAWP et les organismes d'évaluation des technologies de santé choisis selon les problématiques en jeu. Cette demande doit avoir lieu dans les 6 mois suivant la discussion de pré-soumission du programme *Adaptative pathway*.

Pour cette réunion conjointe, l'Agence européenne identifie également des représentants de patients qui font partis de son conseil d'administration. S'il le souhaite, le demandeur peut impliquer, de sa propre initiative, des patients et des professionnels de santé.

Si les informations fournies à ce stade indiquent que le médicament n'est pas considéré conforme au concept d'*Adaptative pathway*, un processus pour un avis scientifique classique du SAWP ou des avis scientifiques parallèles du SAWP et des organismes d'évaluation des technologies de santé devra être suivi, conformément à l'organigramme précédemment vu ([Figure 11](#)).

- Admission dans le programme *Adaptative pathway*

Avant d'inclure l'entreprise dans le programme, l'EMA échange avec les parties prenantes désignées par le demandeur quant à leur intérêt à discuter autour de la proposition du demandeur et si elles souhaitent participer à la téléconférence de pré-soumission. Elles peuvent choisir de participer en tant qu'observateurs.

L'admission dans le programme *d'Adaptative pathway* signifie qu'une réunion de pré-soumission (deux pour les PME) sera accordée en plus de celle requise pour les avis parallèles scientifiques impliquant le SAWP et les organismes d'évaluation des technologies de santé. Cette réunion permet de discuter des premières propositions concernant les plans de développement potentiels du médicament avant que le dossier final de demande d'avis ne soit déposé.

- Téléconférence

Une fois la demande acceptée par l'EMA, le demandeur doit préparer une présentation pour la réunion de pré-soumission organisée avec les régulateurs, les organismes d'évaluation des technologies de santé et les représentants de patients. Un court document d'accompagnement (cinq à dix pages) doit également être soumis, afin de fournir des informations supplémentaires sur les principes qui sous-tendent l'approche et qui décrit des informations sur le médicament, la maladie, le type d'études envisagées, les *endpoints* proposés, ainsi que le pour et le contre des différentes options possibles etc.

Cette téléconférence n'est pas un substitut d'avis scientifique : son objectif n'est pas de discuter des données, mais d'explorer de manière informelle les itinéraires de développement alternatifs qui pourraient être poursuivis. Elle permet de clarifier les différentes options avant la rédaction d'un protocole et la soumission d'une demande d'avis parallèles scientifiques du SAWP et des organismes d'évaluation des technologies de santé. Son temps peut varier d'une heure et demie à deux heures et demie, et tourne autour des questions du demandeur.

Une semaine au plus tard après la réunion, le demandeur envoie un compte rendu de la discussion aux parties prenantes qui ne sera pas commenté par l'EMA.

- Soumission de la demande d'avis parallèles scientifiques du SAWP et des organismes d'évaluation des technologies de santé

Dans les six mois suivant la réunion de pré-soumission, une demande d'avis scientifique est normalement attendue, conformément aux textes en vigueur (55). Dans la plupart des cas, il s'agit d'une demande pour des avis parallèles scientifiques du SAWP et des organismes d'évaluation des technologies de santé. Toutefois, à l'issue de la téléconférence, la société peut décider que seul un avis scientifique classique du SAWP ou que des avis parallèles associant l'EMA et la *U.S Food and Drug Administration* (FDA), sont plus appropriés ([Annexe 5 : Conseils aux entreprises envisageant l'approche Adaptative pathway \(version en juin 2019\)](#))(50).

c. *Apport du programme Adaptive pathway*

L'EMA a mené un projet pilote entre mars 2014 et août 2016 afin d'explorer les aspects pratiques du concept de l'*Adaptive pathway* aux médicaments en cours de développement. Un rapport final sur les leçons apprises a été publié en août 2016 (60). Il montre que ce projet pilote a fourni un cadre de dialogue informel entre les parties intéressées, y compris les patients et les organismes d'évaluation des technologies de santé. Il a permis d'explorer différentes options dans un environnement sûr et de traiter des questions techniques et scientifiques détaillées à partir d'exemples concrets.

Parallèlement au programme d'*Adaptive pathway*, l'Initiative pour les Médicaments Innovants (IMI) gère ADAPT-SMART, un projet explorant un cadre conceptuel qui pourrait être utilisé avec le programme *Adaptive pathway*, y compris ses outils et ses méthodologies. Ce projet a pour but d'accélérer le développement et l'accès des patients aux médicaments innovants, en particulier dans les domaines où les besoins médicaux ou sociaux ne sont pas satisfaits tout en s'appuyant sur le cadre réglementaire mis en place par l'*Adaptive pathway*.

L'IMI est une collaboration européenne publique-privée réunissant 32 participants dont l'EMA est le chef de file scientifique. L'EMA a organisé une réunion de lancement ADAPT-SMART en septembre 2015, à laquelle ont participé des organisations de patients, des organismes d'évaluation des technologies de santé, des régulateurs, des organismes payeurs, des universités et le secteur privé (55).

3. Les spécificités nationales

Comme vu précédemment, le droit européen participe à développer l'accès des patients à de nouveaux médicaments et apporte également un soutien à l'innovation et à l'industrie pharmaceutique. Cela se voit par l'ensemble de textes qui ont été votés puis mis en application dans le but de favoriser l'accès aux médicaments orphelins, développer les essais cliniques dans la population pédiatrique et tenir compte de l'arrivée de thérapies innovantes.

Outre ce cadre juridique global, il reste des spécificités nationales dans le domaine de la mise sur le marché anticipée. Celui où l'on trouve le plus de différences nationales est cadre de l'usage compassionnel. Comme dit précédemment (paragraphe [I.B.1.4](#)), cet outil réglementaire a été introduit par l'article 83 du règlement (CE) n°726/2004 mais les États membres sont libres de définir leurs propres règles et procédures (voir [Annexe 2 : Programmes d'usage compassionnel de cohorte dans les États membres](#) et [Annexe 3 : Cadre juridique pour la mise à disposition d'un médicament sans AMM à titre nominatif dans les États membres](#))(8)(46).

3.1. En France : l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

La France est l'un des premiers pays à l'origine de la création d'un régime d'AMM visant un accès précoce du médicament au marché dit « Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ». Au début des années 1990, la France s'était dotée d'une politique ambitieuse, pionnière et volontariste en la matière (61). Pour sa part, l'ATU a été introduite en France en 1992 par la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 relative à la santé publique, à la pharmacie et au médicament (62). Ce statut a pris le relais de différentes dispositions réglementant la mise à disposition aux patients de médicaments importés d'une part, et de médicaments pour usage compassionnel en cours de développement d'autre part (62).

Les premiers décrets d'application sont apparus motivés par le développement de la pandémie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) depuis les années 1980 et la nécessité d'encadrer au plus vite la mise à disposition aux patients de nouveaux principes actifs avec un statut dérogatoire aux conditions de fond de l'AMM, mais pour autant différent de celui des essais cliniques. Il s'agissait de mettre à disposition des médicaments dépourvus d'AMM en France, tout en assurant une qualité pharmaceutique et un rapport bénéfices/risques satisfaisant pour les patients sans alternative thérapeutique (62).

Dans cet équilibre délicat, le modèle français demeure un des plus aboutis au monde (61). Aujourd'hui, ce statut particulier est fondé sur l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) et les articles R.5121-68 à R.5121-76 en fixent les particularités d'utilisation en France (63).

a. Critères d'éligibilité

L'ATU, délivrée par l'ANSM, est réservée aux spécialités pharmaceutiques remplissant les conditions suivantes (article L5121-12 du CSP) :

- indication dans le traitement, la prévention ou le diagnostic des maladies graves ou rares ;
- absence de traitement approprié disponible sur le marché ;
- une efficacité et sécurité d'emploi présumées en l'état des connaissances scientifiques
- un contexte où la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU est octroyée pour une durée limitée d'un an renouvelable (article R5121-71 du CSP)(64). Lorsque le médicament bénéficiaire d'une ATU obtient une AMM, le directeur général de l'ANSM fixe la date à laquelle l'ATU cesse de produire ses effets ce qui permet de tenir compte de la date de mise à disposition effective pour les malades. D'après l'article R.5121-150 du Code de la Santé Publique, les médicaments bénéficiaires d'une ATU sont soumis aux mêmes obligations de pharmacovigilance que les spécialités titulaires d'une AMM.

L'ATU peut être retirée si les conditions qui ont présidé son octroi ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique (7)(65).

Il est à noter qu'il existe deux types d'autorisation temporaire d'utilisation en France : les ATU de cohorte et les ATU nominatives (66).

- **L'ATU de cohorte**

D'après l'article L5121-12 du Code de la Santé Publique, une ATU de cohorte s'adresse à des groupes ou sous-groupes de patients et aux médicaments dont « l'efficacité et la sécurité [...] sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché qui a été déposée ou que l'entreprise intéressée s'engage à déposer dans un délai déterminé », soit d'après l'article D.5121-32, dans un délai d'un an (63)(67). Lorsqu'un médicament bénéficie d'une ATU de cohorte, tous les patients répondant à l'indication de l'ATU peuvent y avoir accès (65)(66).

- **L'ATU nominative**

Une ATU nominative se distingue de la précédente par le fait qu'elle est délivrée pour un seul malade désigné ne pouvant participer à un essai clinique, sous la responsabilité du médecin prescripteur. Elle s'adresse aux médicaments dont le rapport bénéfices/risques est présumé favorable pour ce patient au vu des données disponibles. L'utilisation est valable pour une durée limitée, éventuellement renouvelable par l'ANSM à la demande du titulaire des droits d'exploitation du médicament ou à la demande du médecin prescripteur.

A titre dérogatoire, l'ATU nominative peut être aussi délivrée dans l'une des trois hypothèses suivantes, alors même que les exigences précitées à l'article L5121-12 du CSP ne seraient pas satisfaites :

- en l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves pour le patient sont très fortement probables
- alors que le médicament a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, l'indication thérapeutique sollicitée est différente de celle autorisée et il existe de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication thérapeutique sollicitée ;
- une demande d'ATU de cohorte ou une demande d'autorisation d'essai clinique a été refusée dans l'indication thérapeutique sollicitée mais il existe un bénéfice individuel pour le patient pour lequel l'ATU nominative est demandée. De plus, le prescripteur et le patient ont été informés des motifs dudit refus.

Depuis la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, article 26, le recours aux ATU nominatives est restreint aux cas où une demande d'ATU de cohorte ou une demande d'AMM ont été ou vont être déposées, ou un essai clinique a été conduit en France.

- **Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT)**

Bien que les critères d'éligibilité pour une ATU de cohorte et une ATU nominative diffèrent, un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) est nécessaire dans les deux cas conformément à l'article L5121-12, paragraphe 5, du Code de la Santé Publique (63). Celui-ci est établi entre l'ANSM et le titulaire des droits d'exploitation du médicament et doit être mis en place pour toutes les ATU à l'exception des ATU nominatives délivrées à titre dérogatoire. Il permet de fixer :

- les modalités de suivi des patients traités,
- le recueil de données portant sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation,
- les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament autorisé.

Les données collectées font l'objet de rapports de synthèse périodiques transmis par l'agence aux professionnels de santé et aux utilisateurs du médicament. Cependant, l'utilisation de spécialités bénéficiant d'une ATU ne peut se substituer à un essai clinique et n'a pas objectif d'investigation. En effet, à un stade précoce du développement des médicaments, les essais cliniques doivent toujours être privilégiés. La décision d'octroi d'une ATU ne doit pas freiner la mise en œuvre ou la poursuite d'essais cliniques permettant d'apporter des réponses précises et indispensables sur le rapport bénéfices/risques d'un médicament (66)(68)(69).

- **Importation des médicaments**

Concernant l'hypothèse de la mise à disposition des médicaments sous ATU via l'importation citée explicitement pour l'ATU nominative, mais qui peut être également applicable à l'ATU cohorte, lorsque le fabricant n'est pas situé sur le territoire national, il convient de signaler que, conformément aux articles L.5124-13 et R.5121-108 du Code de la Santé Publique, l'ATU nominative et l'ATU de cohorte ont aussi une valeur d'autorisation d'importation (70)(71).

b. Procédure

Les procédures de demande d'ATU diffèrent pour les ATU de cohorte et nominatives, même si elles doivent toutes être déposées auprès de l'ANSM.

- **L'ATU de cohorte**

Une demande d'ATU de cohorte peut être déposée par le titulaire des droits d'exploitation du médicament soit de façon simultanée à une demande d'AMM ; soit en amont d'un dépôt de demande d'AMM, sous réserve d'un engagement à un dépôt ultérieur de cette demande dans un délai maximal d'un an (article D5121-32)(67).

Le dossier comprend les informations mentionnées à l'article R. 5121-68 du Code de la Santé Publique dont notamment la demande d'ATU de cohorte réalisée grâce à un formulaire de demande conforme au modèle type prévu par arrêté du 6 juillet 2007 qui comprend les motifs de la demande précisés (article L.5121-12 du Code de la Santé Publique) ainsi que l'engagement à déposer une demande d'AMM et la date envisagée de ce dépôt. Il comprend également des informations et documents relatifs au médicament concerné, ainsi qu'à son utilisation dans l'indication thérapeutique sollicitée parmi lesquelles figurent entre autres (72) :

- le projet de RCP, la notice d'information des patients et l'étiquetage rédigés en français,
- le projet de PUT,
- les titres et objectifs des essais cliniques en cours et programmés,
- le nom et l'adresse du futur titulaire de l'AMM,
- le nom du médicament ainsi que sa composition,
- les documents mentionnés aux articles R. 5121-21 et R. 5121-25 ou, à défaut, la brochure pour l'investigateur mentionnée à l'article R. 1123-20,
- une estimation du nombre de patients susceptibles d'être traités par ce médicament pendant la durée de l'autorisation,
- le cas échéant, une copie de la désignation du médicament comme médicament orphelin,
- toute information relative à une utilisation à titre exceptionnel et précoce dans l'indication sollicitée dans un autre État membre de l'Union Européenne ou partie à l'accord sur l'Espace Économique Européen ou dans un pays tiers ainsi que, le cas échéant, une copie de toute autorisation ou avis scientifique relatif à une telle utilisation rendu par l'autorité compétente d'un État membre, d'un pays tiers, ou par l'Agence européenne des médicaments ;

Le format du dossier doit être le plus proche possible de celui requis pour les dossiers d'AMM.

Ce dossier est adressé à l'ANSM qui en accuse réception. Si le dossier n'est pas complet, l'agence nationale le notifie au demandeur et lui adresse la liste des documents manquants. L'instruction, dont le délai n'est pas précisé dans le Code de la Santé Publique, ne débute que lorsque le dossier est complet.

L'évaluation de chaque demande est réalisée par la Direction Produits de la gamme thérapeutique concernée en lien avec le référent « ATU » de la Direction de l'Évaluation de l'ANSM.

Le RCP, la notice d'information destinée au patient, l'étiquetage, le PUT et le recueil d'informations sont publiés sur le site internet de l'ANSM. L'ANSM fixe la périodicité du rapport de synthèse. Un centre régional de pharmacovigilance (CRPV) peut, le cas échéant, être désigné par l'ANSM, pour assurer le suivi national des effets indésirables liés au médicament dans le cadre de son utilisation conforme à l'ATU de cohorte délivrée.

- **L'ATU nominative**

La demande d'ATU nominative se fait à l'aide d'un formulaire disponible sur le site de l'ANSM (voir [Annexe 6 : Formulaire de demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative \(version 05 de l'ANSM, février 2019\)](#)). Cette demande est adressée par un médecin hospitalier ou bien un interne en médecine sous la responsabilité du praticien hospitalier dont il relève. Le pharmacien hospitalier de la pharmacie à usage intérieur transmet alors cette demande à l'ANSM via le système de téléservice e-Saturne qui permet le traitement des demandes d'ATU nominatives. Accessible à tous les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, internes en médecine), il vise à garantir un accès transparent, rapide et équitable à l'innovation thérapeutique aux patients. Ce nouveau dispositif de traitement des demandes d'ATU nominatives d'un médicament s'applique dans le cadre du programme de modernisation et de transparence de l'ANSM (information 2018) et repose sur un guichet unique mis à la disposition des professionnels de santé afin de simplifier les modalités de demandes des ATU et les échanges entre médecins prescripteurs et l'agence nationale (73)(74).

Les délais de réponse de l'ANSM aux demandes d'ATU nominatives dépendent d'une part de l'urgence thérapeutique et d'autre part de l'état des connaissances sur le médicament. Ainsi :

- lorsque le médicament est déjà inscrit sur le référentiel et que la demande est conforme aux critères d'octroi, la décision peut être rapide (de 24 à 48h).

- lorsque le médicament n'a jamais été évalué ou la demande concerne un médicament référencé mais pour un usage thérapeutique hors critère d'octroi, le délai de réponse tient compte du délai d'instruction du dossier et de son évaluation

L'évaluation de chaque demande est réalisée par la Direction Produits de la gamme thérapeutique concernée en lien avec le référent « ATU » de la Direction de l'Évaluation de l'ANSM. Chaque demande d'ATU nominative est instruite individuellement par l'ANSM. Lorsqu'une ATU nominative est délivrée, cette autorisation mentionne notamment les informations suivantes : nom du médicament, coordonnées du prescripteur, initiales du patient, durée de l'autorisation et coordonnées de la pharmacie de l'établissement de santé.

L'ATU nominative peut être accompagnée d'un courrier destiné au prescripteur et, le cas échéant, d'une copie du RCP du produit approuvé à l'étranger ou d'une note d'information thérapeutique rédigée par l'ANSM. Les mêmes informations que citées précédemment pour l'ATU de cohorte seront demandées à l'entreprise pharmaceutique distribuant le médicament pour cet usage compassionnel (article R. 5121-68 du Code de la Santé Publique)(72).

Il est important que le patient ou son représentant, soit informé de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus et des contraintes.

3.2. Au Royaume-Uni : La désignation « *Promising Innovative Medicine* » (PIM) et le programme d'accès anticipé « *Early Access to Medicines Scheme* » (EAMS)

Contrairement à l'ATU Française qui est apparue il y a maintenant de nombreuses années, l'accès anticipé au marché à travers le Royaume-Uni n'a été lancé qu'en décembre 2014. Son but est d'aider les patients atteints de maladies potentiellement mortelles ou gravement invalidantes à accéder plus tôt à des traitements nouveaux et innovants qui ne sont pas encore autorisés à la commercialisation alors qu'il existe un besoin médical non satisfait (75).

L'instance en charge des procédures réglementaires des médicaments et dispositifs médicaux et notamment de leur accès anticipé sur le marché au Royaume-Uni, est le *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) qui a pour rôle principal de s'assurer que les médicaments sont efficaces et sûrs pour les patients.

a. Principe

Ce programme est réservé aux médicaments destinés au traitement, au diagnostic ou à la prévention d'une maladie potentiellement mortelle ou gravement débilitante pouvant éventuellement traiter un besoin médical non satisfait.

L'accès anticipé au marché repose sur une autorisation dont l'obtention se déroule en deux étapes au Royaume-Uni (Figure 12 et Tableau 7). La première étape est la désignation *Promising Innovative Medicines* (PIM) qui permet ensuite d'entrer dans l'*Early Access Medicine Scheme* (EAMS), deuxième étape, qui amène à un avis scientifique sur le rapport bénéfices/risques du médicament, basé sur les données disponibles au moment de la soumission de la candidature au programme EAMS.

Les médicaments avec un avis favorable pour le programme EAMS peuvent alors être mis à disposition des patients 12 à 18 mois avant l'AMM pour une durée d'un an renouvelable si la demande en est faite (76)(77).

b. Processus

- **Étape I : Désignation PIM**

La désignation PIM est une indication précoce qu'un médicament est un candidat prometteur pour le régime d'accès rapide aux médicaments (EAMS) et destiné au traitement, au diagnostic, ou à la prévention d'une affection potentiellement mortelle ou gravement débilitante chez un groupe de patients. Cette désignation est la condition préalable pour accéder à l'étape d'évaluation scientifique EAMS.

La désignation est délivrée par le MHRA à l'issue d'une réunion scientifique sur la base des données non-cliniques et cliniques disponibles dans un domaine défini. Une fois la désignation reçue, le demandeur doit mener à bien un programme de développement clinique dans un délai raisonnable (mais non précisé) pour pouvoir continuer à présenter une demande dans le cadre du système EAMS (étape II)(78).

Il est vivement recommandé aux entreprises ayant reçu la désignation PIM de solliciter un avis scientifique pour qu'ils puissent rencontrer à la fois le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (organismes d'évaluation des technologies de santé du Royaume-Uni : institut non gouvernemental qui fournit des orientations et des conseils nationaux pour améliorer les soins de santé et les services sociaux), et le MHRA pour discuter des points clés du développement de leur médicament (79).

- **Étape 2 : EAMS**

Comme mentionné ci-dessus, le passage à la deuxième étape EAMS est impossible sans la désignation PIM.

Le processus débute par une réunion de pré-soumission dont l'objectif est de s'assurer que le médicament remplit toutes les conditions nécessaires pour une candidature et discuter des données qui doivent être fournies pour étayer la demande.

Pour postuler à une réunion de pré-soumission, le demandeur doit soumettre un formulaire de demande dûment rempli. Après réception de la demande, le MHRA fixe une date mutuellement acceptable pour la réunion afin de garantir que les candidatures au système EAMS soient examinées dans les meilleurs délais. Après cette réunion, le MHRA formule une recommandation indiquant si le médicament est considéré comme un candidat approprié pour l'étape II du programme compassionnel EAMS. Cependant, la décision finale de postuler au programme EAMS revient au demandeur (79).

Le processus se poursuit par la soumission de la candidature au programme EAMS auprès du MHRA. Tous les candidats reçoivent un avis initial sur le rapport bénéfices/risques au plus tard le 45ème jour de la procédure ([Annexe 7 : Calendrier de l'évaluation d'une procédure EAMS \(80\)](#)).

- Si un avis préliminaire positif est donné, la procédure suit un calendrier de 75 jours, avec une période d'arrêt de 15 jours à J45 pour répondre aux questions du MHRA.

- Si l'avis préliminaire concernant le rapport bénéfices/risques est négatif, la procédure suit un calendrier de 90 jours, avec un arrêt de l'horloge de 30 jours à J45 pour répondre aux questions du MHRA (ce délai peut être étendu à 60 jours dans des circonstances exceptionnelles).

A la fin de la procédure d'évaluation, un avis scientifique est émis par le MHRA. Lorsque celui-ci est positif, il est publié sur sa page Web dans les 15 jours suivant l'avis, avec un rapport d'évaluation public et le protocole de traitement EAMS. Lorsque l'avis est négatif, il n'y a pas de possibilité d'appel, toutefois cette opinion n'est pas publiée.

L'avis est valable un an ou prend fin au moment de l'octroi d'une AMM. Il peut être renouvelé grâce à une demande qui doit être faite au moins deux mois avant expiration via un formulaire disponible sur le site de l'agence.

Les informations générées au cours de l'année doivent être fournies au MHRA comme convenu dans le plan de gestion de risques (PGR). Toute nouvelle information que le titulaire du médicament estime susceptible d'avoir une incidence sur le rapport bénéfices/risques doit être signalée dès que cela est raisonnablement possible. Dans le cas contraire, l'avis sera retiré. Si les données soumises modifient le rapport bénéfices/risques, le MHRA se réserve le droit de retirer l'avis (80).

Figure 12 : Le parcours du médicament pour un accès au marché et aux patients dans le cadre d'un usage compassionnel au Royaume-Uni (78)

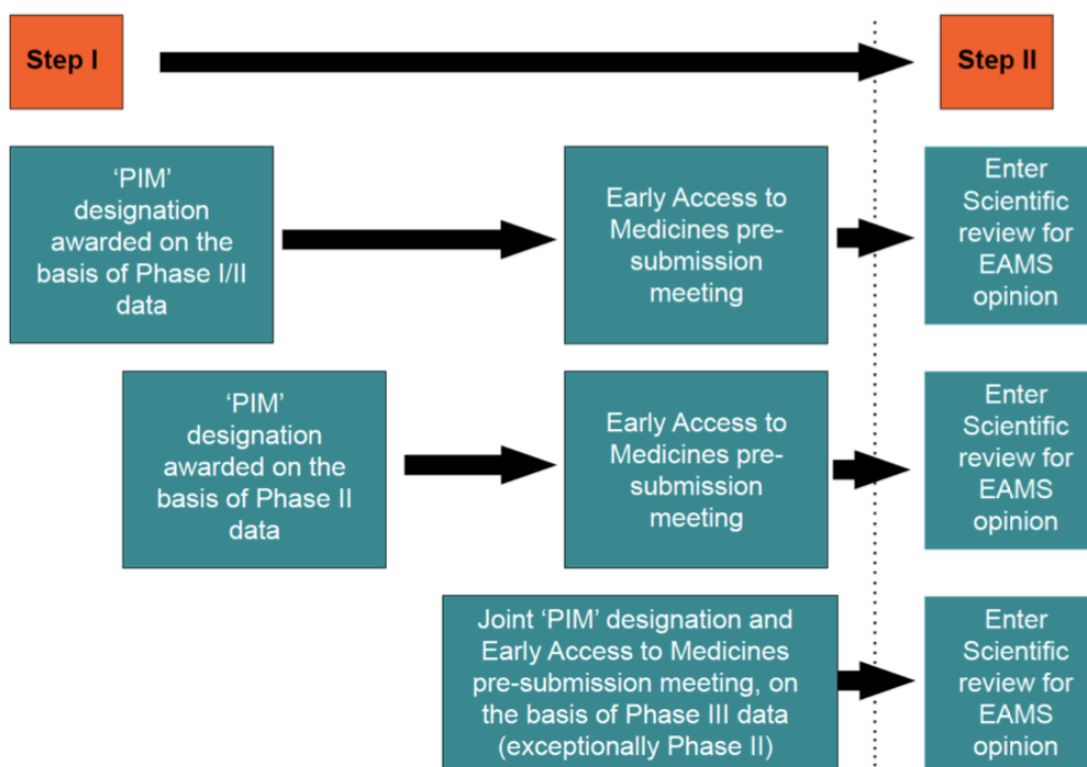


Tableau 7 : Vue d'ensemble des caractéristiques du programme EAMS au Royaume-Uni (81)

Programme de mise sur le marché anticipée au Royaume-Uni	
Type	Pour un groupe de patient
Agence Responsable	Le MHRA est responsable de l'avis scientifique sur le rapport bénéfices/risques. L'organisme d'évaluation des technologies de santé NICE élabore des directives sur l'utilisation des médicaments, des technologies médicales, des traitements et des procédures.
Initiateur	Titulaire de l'autorisation d'AMM ou fabricant
Durée	12 à 18 mois avec des examens périodiques tous les 3 mois
Restriction et exigences	<ul style="list-style-type: none"> - Le médicament est susceptible d'offrir des bénéfices et des avantages significatifs par rapport aux options existantes - Les effets indésirables potentiels sont supplémentés par les bénéfices apportés par le médicament L'entreprise est en mesure de fournir le médicament dans toutes les régions du Royaume-Uni

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé du Royaume-Uni)

NICE : National Institute for Health and Care Excellence (Institut national pour l'excellence en matière de santé et de soins)

II. Analyse de l'impact des différents processus de mise sur le marché anticipée

Ces dernières années, on a vu un certain nombre de processus et d'évolutions juridiques voir le jour dans le but de pouvoir mettre plus rapidement à disposition des patients des médicaments pour couvrir les besoins médicaux non satisfaits. Plusieurs modifications au règlement (CE) n°726/2004 des médicaments à usage humain et vétérinaire ont permis à ces différents processus pour l'accès anticipé de voir le jour (8). La mise en œuvre de ces processus peut être envisagée à différents moments du cycle de vie du médicament ; dès les premières étapes du développement par le programme PRIME ou l'usage compassionnel et au plus tard, lors de la demande d'AMM avec une évaluation accélérée, une AMM conditionnelle ou dans des circonstances exceptionnelles.

Ces processus d'accès anticipé sont adoptés par un nombre croissant d'entreprises pharmaceutiques en raison des avantages qu'ils apportent. Outre le développement de relations positives avec les principaux leaders d'opinion, les instances réglementaires et les groupes de patients, les données obtenues lors de la mise en œuvre de ces processus aident à la formulation de stratégies de commercialisation mondiales. Cela permet également à l'entreprise de pouvoir mettre son médicament à disposition des patients plus tôt et donc de commencer son retour sur investissement.

Toutefois, les entreprises pharmaceutiques font face à différents défis pour accéder à ces processus. Des solutions commencent à voir le jour grâce à l'implication de l'EMA et la mise en place de discussions communes entre elles et les instances réglementaires européennes et nationales, mais également les patients et les autres parties prenantes.

La deuxième partie de cette thèse est une analyse personnelle des résultats auxquels ces différents processus ont pu donner lieu.

Il est difficile de trouver un bilan comparatif quantitatif et qualitatif de tous les processus européens liés à la mise sur le marché anticipée des médicaments. En effet, les informations rendues disponibles par l'EMA varient d'un processus à l'autre et il y en a peu pour les AMM dans des circonstances exceptionnelles ou le programme *Adaptive pathway*. Peut-être s'agit-il de préserver la confiance dans les médicaments et aux régimes d'accès précoce ?

Les chiffres exposés dans la suite de cette thèse sont donc issus en partie de rapports officiels tels que le rapport des dix ans d'AMM conditionnelles, le rapport des deux ans d'expérience PRIME et le rapport final du processus pilote d'*Adaptive pathway*, tous publiés par l'EMA. Toutefois, n'ayant pu avoir accès à de tels rapports pour les AMM dans des circonstances exceptionnelles et pour les évaluations accélérées, j'ai consulté les rapports annuels publiés

par l'EMA entre janvier 2010 et juin 2019. J'ai également consulté tous les rapports mensuels des réunions du CHMP sur la même période ce qui m'a permis de lister tous les médicaments ayant eu accès à ces processus ainsi que de faire une double vérification des données présentées dans les rapports annuels.

Pour chaque médicament recensé, j'ai consulté l'EPAR associé à l'AMM et le cas échéant, le résumé public de l'opinion de désignation de médicament orphelin, tous deux publiés sur le site de l'Agence pour savoir si ces médicaments avaient reçu des avis scientifiques, une désignation orpheline et connaître leur aire thérapeutique.

Pour les programmes d'ATU de cohorte en France et EAMS au Royaume-Uni, j'ai recensé les médicaments sur les sites des agences nationales de santé à savoir le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr>) et le site du MHRA (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>) respectivement. Une liste de tous les médicaments sous ATU de cohorte est disponible sur le site de l'ANSM et pour le Royaume-Uni, des communiqués sont publiés à chaque nouvelle approbation dans le programme.

A. Les processus associés à la procédure centralisée

Bien qu'il soit difficile de dresser un bilan comparatif quantitatif et qualitatif de tous les processus européens liés à la mise sur le marché anticipée des médicaments, il est possible de se faire une idée du taux de réussite relatif à l'entrée des médicaments dans ces processus, des aires thérapeutiques les plus fréquemment éligibles et du nombre de médicaments orphelins présents dans ces processus.

Le [Tableau 8](#) ci-dessous nous permet d'avoir une vue d'ensemble des données collectées pour ces processus. Ces données que l'on analysera dans les différentes sous parties de notre grand II sont ici compilées pour permettre une comparaison directe entre chaque processus.

Tableau 8 : Vue d'ensemble des données relatives aux différents processus européens pour l'accès anticipé du médicament au marché

	Évaluation accélérée Jan 2010 – 31 Déc 18	AMM conditionnelle 2006 – 30 Juin 2016	AMM dans des circonstances exceptionnelles Jan 10 - 31 Juin19	PRIME Mar 16 – Mar 18	Adaptative pathway Mar 14 – Jul 16
Nombre total de demandes : N (%)	ND	52 (100,0)	ND	169* (100,0)	62 (100,0)
Demandes avec issue non favorable : N (%)	ND	22 (42,3)	ND	133 (78,7)	44 (71,0)
Demandes avec issue favorable : N (%)	40	30 (57,7)	17	36 (21,3)	18 (29,0)
Converties en AMM 'standard'	NA	11 (36,7)	NA	NA	NA
Retirées	2	2 (6,7)	2	NA	NA
Toujours effectives ou autorisées	38	17 (56,7)	15	NA	NA
Aire thérapeutique : N (%)					
Oncologie	11 (27,5)	17 (56,7)	1 (5,9)	12 (33,3)	ND
Neurologie	6 (15,0)	3 (10,0)	3 (17,7)	2 (5,6)	ND
Maladies infectieuses	12 (30,0)	9 (30,0)	0 (0,0)	2 (5,6)	ND
Ophthalmologie	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (2,8)	ND
Endocrinologie	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (29,4)	2 (5,6)	ND
Hématologie	4 (10,0)	0 (0,0)	2 (11,8)	7 (19,4)	ND
Système cardio-vasculaire	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	ND
Respiratoire	2 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	ND
Autres	5 (12,5)	0 (0,0)	4 (23,5)	10 (27,8)	ND
Statut orphelin : N (%)	21 (52,5)	14 (46,7)	13 (76,5)	30 (83,3)	ND
Avis scientifique avant application : N (%)	32 (80,0)	18 (60,0)	13 (76,5)	22 (61,1)	ND

NA : Non applicable ; ND : Non disponible ;

* 177 applications mais seulement 169 évaluées car 8 applications ne rentraient pas dans le cadre de PRIME

1. Données chiffrées pour un accès anticipé au marché

1.1. Taux de réussite des demandes pour un accès anticipé au marché

Le nombre de demandes d'AMM pour les processus de mise sur le marché anticipée (AMM conditionnelle, AMM dans des circonstances exceptionnelles, usage compassionnel, PRIME, *adaptive pathway*) varie.

Le nombre de demandes d'AMM conditionnelles est relativement bas (seulement 52 demandes entre 2006 et 2016)(82). Bien que leur taux de réussite soit élevé (entre 2006 et 2016, 30 demandes sur 52 avec une issue favorable, soit 57.7%), ces chiffres démontrent une réticence globale de la part des entreprises pharmaceutiques à demander ce genre d'AMM qui peut s'expliquer par les engagements lourds liés à cette même AMM. Toutefois, on observe une constante augmentation non linéaire dans le temps du nombre de demandes, avec des extrêmes compris entre 9 et 2 pendant la période 2006-2015 (Figure 13). Pour sa part, le nombre de demande pour le programme PRIME, lui, est relativement stable avec en moyenne 8 demandes par mois sur la période mai 2016 à avril 2018 (Figure 14).

Figure 13 : Nombre de demandes d'AMM conditionnelles (2006 - 2015)(41)

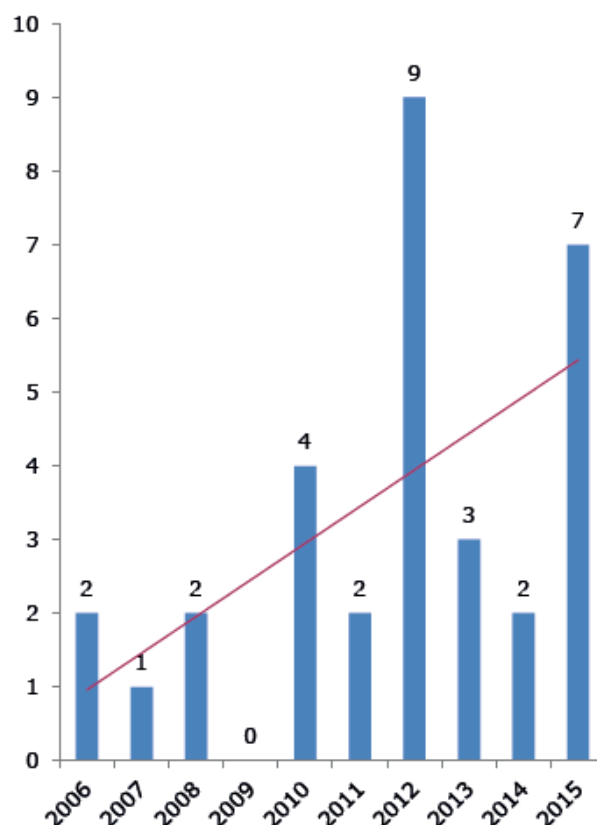
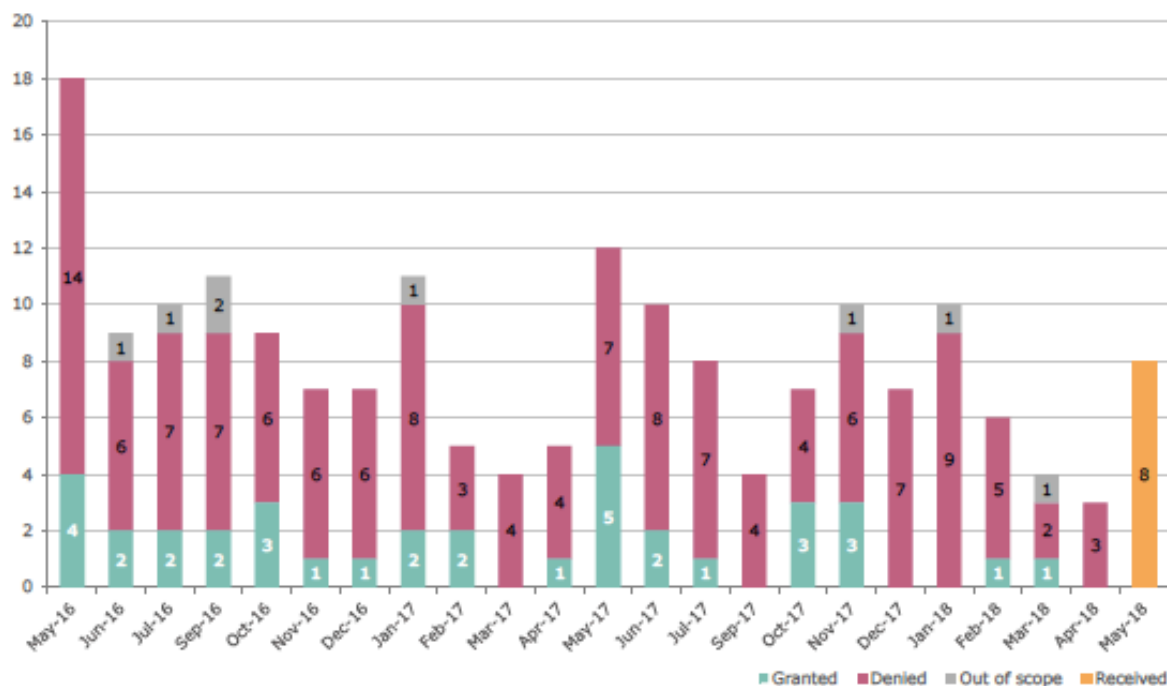


Figure 14 : Vue d'ensemble des demandes d'éligibilité au programme PRIME reçues par l'EMA (mars 2016 - mars 2018)(53)



Granted : Accordée

Denied : Refusée

Out of scope : Hors du champ d'application

Received : Reçues

Comme mentionné précédemment, bien que le taux de réussite des demandes d'AMM conditionnelles soit raisonnable (57,7% pour la période 2006-2016), il est à noter que celui-ci est bien plus faible pour les programmes de développement PRIME et *Adaptative pathway* (21.3% sur la période 2016-2018 et 29.0% sur la période 2014-2016 respectivement)(Tableau 8, Tableau 9 et Figure 14).

Tableau 9 : Nombre de demandes et taux de réponses favorables pour les processus d'accès anticipé au marché

	Évaluation accélérée Jan 2010 – 31 Déc 18	AMM conditionnelle 2006 – 30 Juin 2016	AMM dans des circonstances exceptionnelles Jan 10 – 31 Juin19	PRIME Mar 16 – Mar 18	<i>Adaptative pathway</i> Mar 14 – Juil 16
Nombre total de demandes : N (%)	ND	52 (100,0)	ND	169* (100,0)	62 (100,0)
Demandes avec issue non favorable : N (%)	ND	22 (42,3)	ND	133 (78,7)	44 (71,0)
Demandes avec issue favorable : N (%)	40	30 (57,7)	17	36 (21,3)	18 (29,0)

ND : Non disponible

* 177 applications mais seulement 169 évaluées car 8 applications ne rentraient pas dans le cadre de PRIME

Cela peut s'expliquer par la mise en place récente de ces initiatives et d'une période de « phase pilote » devant tenir compte des retours d'expérience des demandeurs pour s'améliorer et affiner les conditions d'éligibilité. En effet, comme mentionné précédemment, PRIME a été mis en place en 2016 et *Adaptative pathway* en 2014. Ainsi pour le programme PRIME, l'Agence a mis à jour sa *guideline* et le modèle de document à remplir par le demandeur pour clarifier les attentes concernant la robustesse des données à fournir et le type d'application attendue sur la base de leur récente expérience (53). De même, pour le programme PRIME, des réunions de pré-soumission sont en phase pilote pour les demandeurs non-PME.

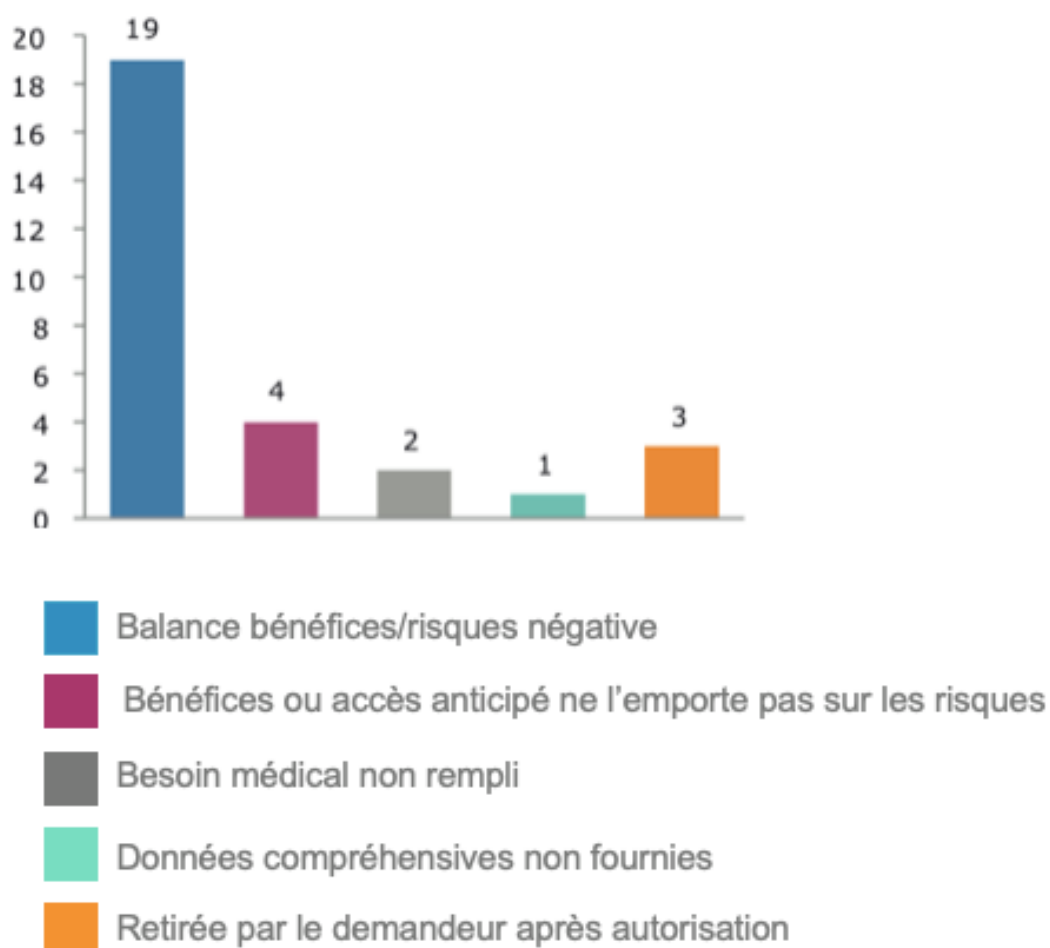
Il est à noter que l'on a vu de nombreuses inquiétudes s'élever contre ces processus d'accès anticipé ces dernières années (83). Les entreprises pharmaceutiques et les groupes de défense des droits des patients reprochent souvent aux organismes européens et nationaux de retarder l'accès à des traitements prometteurs. En raison de contingents réglementaires, beaucoup craignent que la réduction des données nécessaires à l'octroi de l'AMM puisse augmenter le risque de médicaments inefficaces et/ou dangereux (84)(85).

L'EMA a notamment répondu à ces critiques et inquiétudes dans un document publié en 2016 après avoir reçu les commentaires de plusieurs parties prenantes à qui elle avait demandé de commenter un guide en préparation pour les entreprises pharmaceutiques (86). Elle en a profité pour réaffirmer que la priorité du CHMP est avant tout de pouvoir fournir une opportunité légitime aux patients en leur offrant plus tôt une nouvelle option thérapeutique tout en pondérant soigneusement les avantages et les risques d'une telle option. Elle a par ailleurs argumenté que cette approche garantit également que des données complètes soient générées sur le médicament conformément aux délais convenus (87).

1.2. Les raisons d'une issue non favorable aux demandes de mise sur le marché anticipée

Bien que ces processus d'accès anticipé soient avantageux pour les entreprises pharmaceutiques, ils ne sont pas adaptés à tous les médicaments et à toutes les indications. Plusieurs refus d'AMM conditionnelles ou dans des circonstances exceptionnelles, ou également d'inclusion dans les programmes *Adaptative pathway* et PRIME sont dus à une absence de rapport bénéfices/risques positif. Par exemple dans le rapport portant sur les dix ans d'AMM conditionnelles (période 2006-2016), 19 médicaments sur 22 ont vu leur AMM conditionnelle refusée pour cette raison (Figure 15)(41).

Figure 15 : Justification du refus d'AMM conditionnelles (N=22)(2006 - 30 juin 2016)(figure issue de la traduction d'une des figures du rapport sur les dix ans d'AMM conditionnelles)(41)



Similairement, le rapport portant sur les deux ans de PRIME a permis de mettre en lumière le fait que certaines des demandes étaient hors de portée, ainsi le médicament postulait trop tôt par rapport à son avancée dans son développement. Le cas de la difficulté de qualifier certains produits en tant que médicament a également pu se poser, le mandat de l'EMA se limitant au médicament et excluant notamment le dispositif médical. Beaucoup de demandes pour PRIME ont également été refusées à cause d'un manque de robustesse des données présentées qui ne soutenaient alors pas suffisamment l'hypothèse d'un avantage thérapeutique important (problèmes de conception d'essai, échec d'études, incohérence des résultats, affirmation inappropriée, manque de comparateur, comparaison inadéquate avec les données historiques)(41)(53).

Aussi, sur la base de son expérience, l'EMA met régulièrement à jour ses *guidelines* et modèles de demande pour clarifier davantage les attentes concernant la robustesse des données nécessaires aux applications. Des documents questions-réponses ont également été publiés pour aider les entreprises à mieux cerner les attentes de l'Agence. Toutes ces mesures ont permis une meilleure qualité des applications (38)(47)(88)(89).

2. Représentation des aires thérapeutiques dans les processus d'accès anticipé au marché

Il est également intéressant d'étudier la représentation des aires thérapeutiques qui sont remarquablement variées. Si l'on considère les médicaments acceptés dans le programme PRIME ou ayant reçu une AMM conditionnelle ou dans des circonstances exceptionnelles, on note un taux élevé de médicaments indiqués dans le cancer, les maladies virales (notamment contre les différentes hépatites et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)), en neurologie et en hématologie (Tableau 8, Tableau 10, Figure 16, Figure 17, Figure 18 et Figure 19).

Tableau 10 : Représentation des aires thérapeutiques dans les processus de mise sur le marché anticipée

	Évaluation accélérée Jan 2010 – 31 Déc 18	AMM conditionnelle 2006 – 30 Juin 2016	AMM dans des circonstances exceptionnelles Jan 10 – 31 Juin19	PRIME Mar 16 – Mar 18	Adaptative pathway Mar 14 – Juil 16
Nombre total de demandes : N (%)	ND	52 (100,0)	ND	169* (100,0)	62 (100,0)
Demandes avec issue non favorable : N (%)	ND	22 (42,3)	ND	133 (78,7)	44 (71,0)
Demandes avec issue favorable : N (%)	40	30 (57,7)	17	36 (21,3)	18 (29,0)
Aire thérapeutique : N (%) :					
Oncologie	11 (27,5)	17 (56,7)	1 (5,9)	12 (33,3)	ND
Neurologie	6 (15,0)	3 (10,0)	3 (17,7)	2 (5,6)	ND
Maladies infectieuses	12 (30,0)	9 (30,0)	0 (0,0)	2 (5,6)	ND
Ophtalmologie	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (2,8)	ND
Endocrinologie	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (29,4)	2 (5,6)	ND
Hématologie	4 (10,0)	0 (0,0)	2 (11,8)	7 (19,4)	ND
Système cardio-vasculaire	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	ND
Respiratoire	2 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	ND
Autres	5 (12,5)	0 (0,0)	4 (23,5)	10 (27,8)	ND

ND : Non disponible

* 177 applications mais seulement 169 évaluées car 8 applications ne rentraient pas dans le cadre de PRIME

Figure 16 : Demandes d'éligibilité au programme PRIME par aires thérapeutiques (mars 2016 - mars 2018)(53)

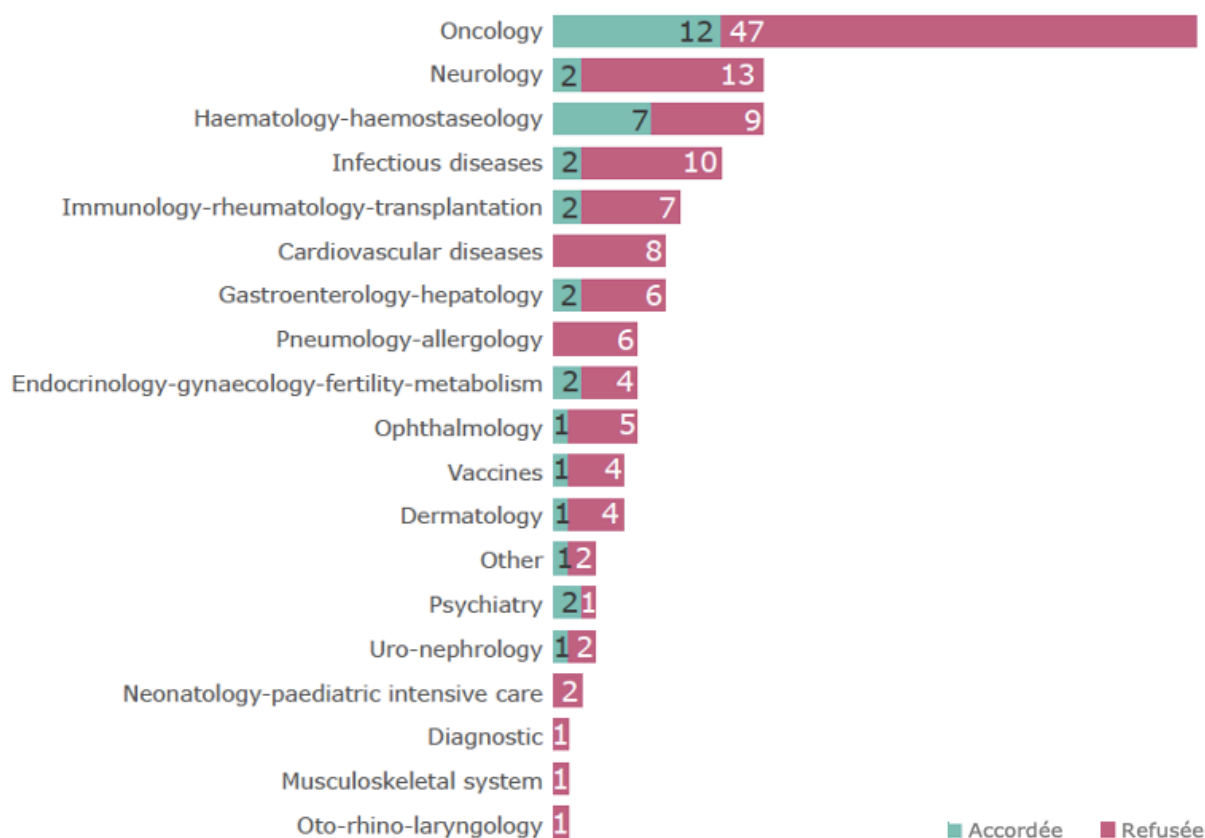


Figure 17 : Classement par aires thérapeutiques des médicaments ayant reçu une AMM conditionnelle (2006 - juin 2016)(41)

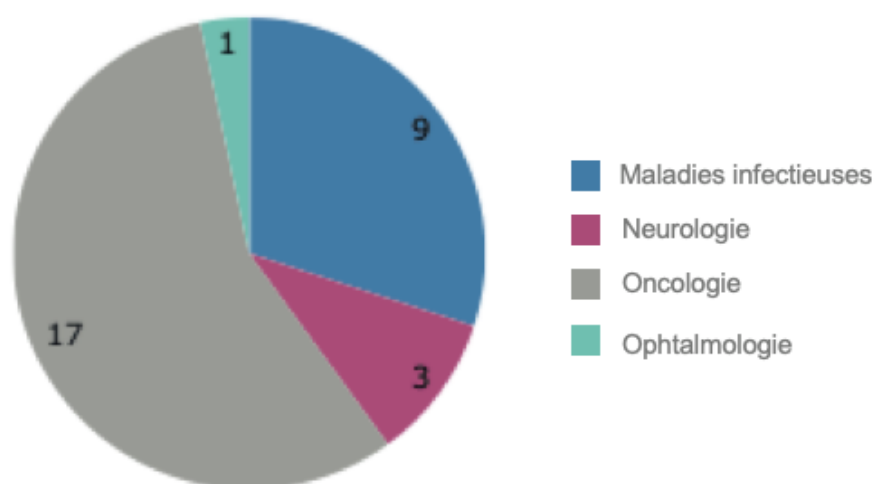


Figure 18 : Classement par aires thérapeutiques des médicaments ayant reçu une évaluation d'AMM accélérée (1^{er} janvier 2010 - 31 décembre 2018)

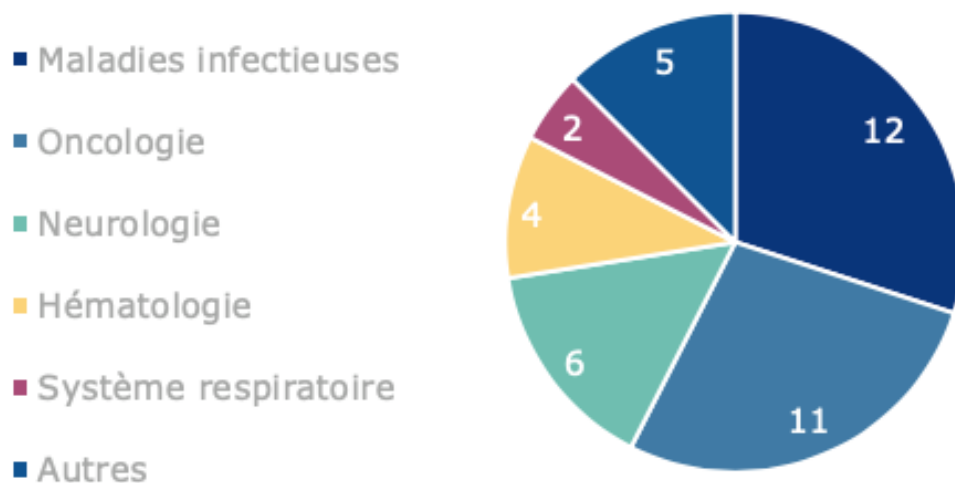
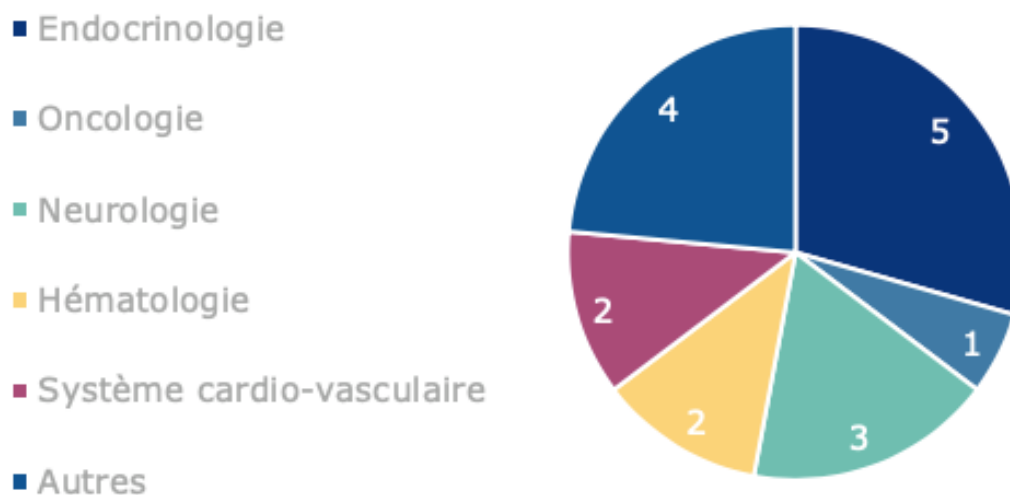


Figure 19 : Classement par aires thérapeutiques des médicaments ayant une AMM dans des circonstances exceptionnelles (1^{er} janvier 2010 - 31 juin 2019)



Il est logique que ce genre de médicament ait une part importante dans ces processus étant indiqués pour des maladies mortelles. En effet, ces informations sont en corrélation avec une partie du champ d'application obligatoire de la procédure centralisée et avec les programmes de recherche et de développement orientés dans ces mêmes secteurs au cours des dernières années (1). Toutefois, peu de médicaments pour d'autres maladies chroniques ou débilantes sont entrés dans ces processus. On peut alors se demander quels sont les critères pour évaluer l'importance et l'urgence de traitement.

3. Représentation des médicaments orphelins et justification du besoin médical dans les processus d'accès anticipé au marché

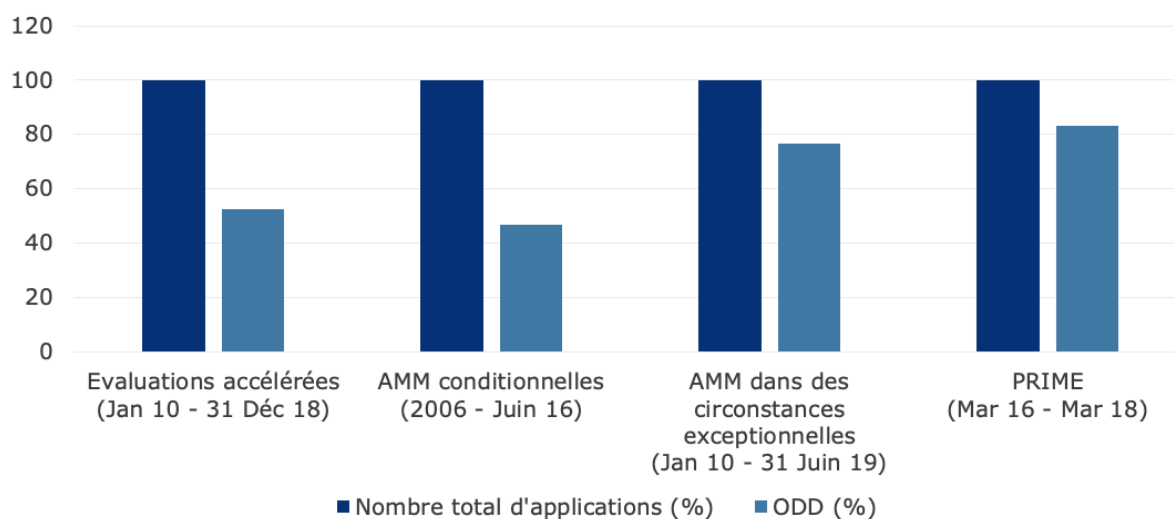
3.1. Représentation des médicaments orphelins

De par les exigences législatives précitées pour entrer dans ces processus de mise sur le marché anticipée (voir [section I.A.1.1](#)), il n'est pas étonnant de retrouver une grande part de médicaments orphelins parmi les médicaments éligibles à ces processus. En effet, un tel médicament doit répondre à un certain nombre de critères cités dans l'article 3 du règlement (CE) n°141/2000, à savoir (5) :

- qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté au moment où la demande est introduite, ou
- qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire,
- qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection.

Ces critères sont compatibles avec les processus évoqués auparavant. Il est donc normal qu'un grand nombre de ces médicaments orphelins postulent à ces processus ([Figure 20](#)).

Figure 20 : Proportion de médicaments orphelins par processus d'accès anticipé sur le marché



AMM : Autorisation de mise sur le marché

ODD : Orphan Drug Designation (Désignation de médicament orphelin)

Le statut de médicament orphelin pose alors la question de son caractère favorable à l'entrée dans les processus d'accès anticipé de l'AMM. Or les résultats montrent que cette désignation ne garantit pas cette issue favorable comme on peut le voir dans les [Tableau 8](#) et [Tableau 11](#) bien qu'elle puisse la faciliter. Ces propos sont démontrés notamment par les chiffres communiqués par l'EMA dans son rapport sur les dix ans d'AMM conditionnelles. Près des trois quarts des demandes infructueuses d'AMM conditionnelle (16/22 pour la période 2006-2016) concernaient des médicaments désignés en tant qu'orphelins. La désignation orpheline n'est en effet qu'un projet d'utilisation mais elle est à démontrer formellement lors de la demande d'AMM (5)(41).

Tableau 11 : Représentation des médicaments orphelins dans les processus d'accès anticipé au marché

	Évaluation accélérée Jan 2010 – 31 Déc 18	AMM conditionnelle 2006 – 30 Juin 2016	AMM dans des circonstances exceptionnelles Jan 10 – 31 Juin19	PRIME Mar 16 – Mar 18	Adaptative pathway Mar 14 – Juil 16
Nombre total de demandes : N (%)	ND	52 (100,0)	ND	169* (100,0)	62 (100,0)
Demandes avec issue non favorable : N (%)	ND	22 (42,3)	ND	133 (78,7)	44 (71,0)
Demandes avec issue favorable : N (%)	40	30 (57,7)	17	36 (21,3)	18 (29,0)
Statut orphelin : N (%)	21 (52,5)	14 (46,7)	13 (76,5)	30 (83,3)	ND

ND : Non disponible

* 177 applications mais seulement 169 évaluées car 8 applications ne rentraient pas dans le cadre de PRIME

Depuis quelques années, on peut observer qu'il est devenu de plus en plus difficile d'obtenir le statut de médicament orphelin. En effet, le COMP est devenu plus exigeant sur la quantité de données nécessaires pour l'obtenir et a mis à jour les *guidelines* de l'EMA pour clarifier ses exigences. Malgré l'absence de changements législatifs, on observe des changements dans l'interprétation de son règlement et des lignes directrices notamment concernant la justification d'un bénéfice notable par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes (soit un avantage important sur le plan clinique ou une contribution majeure aux soins prodigués aux malades au moment de la revue du dossier d'AMM, conformément à l'article 3 du règlement (CE) n°847/2000 (90)). Ainsi par exemple en 2005, la désignation orpheline a été accordée à l'acadesine dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique sans données cliniques, alors qu'en 2012 le venetoclax a dû présenter des données cliniques pour obtenir le statut de médicament orphelin dans la même indication (91)(92). Paradoxalement, on remarque que ces nouvelles exigences sont devenues un frein pour certaines entreprises qui dépendent de cette désignation pour trouver des financements et continuer leur développement, alors que son but premier était d'encourager ce même développement.

3.2. Justification du besoin médical

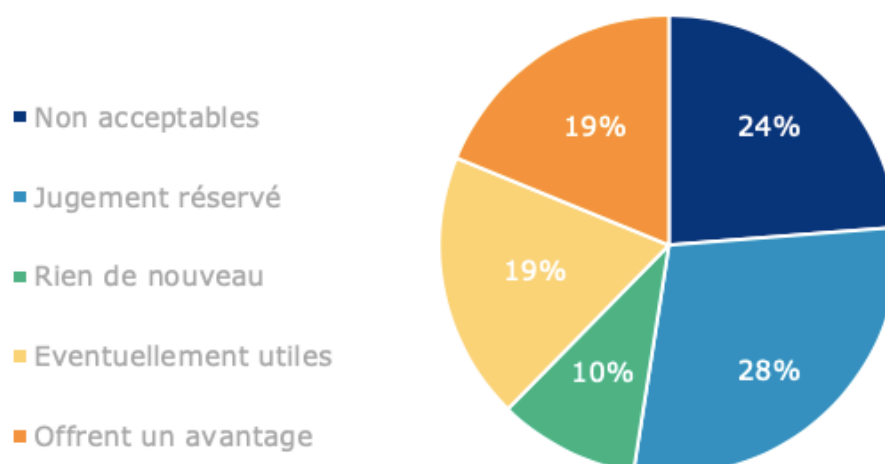
Selon l'article 3 de la réglementation (CE) n°141/2000, une des clef de la désignation en tant que médicament orphelin est la notion d'un besoin médical non satisfait qui doit être dûment justifié par l'entreprise au moyen de preuves solides, notion également retrouvée pour l'obtention d'une AMM conditionnelle et dans des circonstances exceptionnelles respectivement à l'article 4 du règlement (CE) n°507/2006 et l'annexe I du Code communautaire des médicaments à usage humain (5)(7)(39).

Les flexibilités qu'offrent en matière d'accès aux marchés l'AMM conditionnelle et dans des circonstances exceptionnelles ne doivent s'appliquer que dans des conditions pleinement justifiées. Les critères d'octroi de telles AMM pour des médicaments devraient évoluer vers une approche dans laquelle des essais comparatifs avec le meilleur traitement disponible sont requis et où la question de la valeur thérapeutique ajoutée constitue un facteur déterminant pour l'octroi de l'AMM (93). La communication vers les patients sur les bénéfices potentiels des médicaments ayant reçu une AMM conditionnelle ou dans des circonstances exceptionnelles ne doit pas surestimer le bénéfice apporté par ces médicaments. Il est aussi important de ne jamais minimiser leurs risques. Les traitements avec les médicaments approuvés en vertu d'une AMM conditionnelle ou dans des circonstances exceptionnelles doivent être surveillés de près et tout effet indésirable signalé et publié (93).

La revue indépendante Prescrire a évalué 21 médicaments approuvés sous AMM conditionnelle dans l'Union Européenne de 2006 à 2014 et les a classés comme suit (Figure 21)(93) :

- 24% classés dans la catégorie « non acceptables » ce qui correspond à des médicaments ne présentant pas d'avantage évident mais pouvant présenter des inconvénients potentiels ou réels ;
- 29% classés dans la section « jugement réservé » c'est-à-dire que le classement est différé jusqu'à ce que de meilleures données et une évaluation plus approfondie soient disponibles ;
- 10% classés dans la catégorie « rien de nouveau » ;
- 19% classés dans la section « éventuellement utiles » ;
- 19% classés dans la catégorie « offrent un avantage ».

Figure 21 : Classification par la revue Prescrire des AMM conditionnelles (2006 - 2014)(93)



Une étude récente de Banzi et al. publiée dans la revue *European Journal of Internal Medicine* en 2014 couvrant la même période, indique que le rapport bénéfices/risques des médicaments ayant reçu une AMM conditionnelle est rarement suffisamment rassurant et puissant pour que l'avantage escompté en matière de santé publique l'emporte sur le risque d'une information clinique limitée. En outre, les auteurs font valoir que, si les médicaments avec une AMM conditionnelle peuvent bénéficier aux patients atteints de maladies graves pour lesquelles aucun traitement n'est disponible, pour certains des médicaments approuvés sous ce régime, des traitements efficaces sont déjà disponibles tel que c'est le cas dans le cancer du sein et le cancer colorectal, un tel constat ne justifie donc pas cet accès anticipé au marché (94).

4. Dialogues avec le monde de la santé

4.1. Les avis scientifiques

- **Données globales**

Pour s'assurer les meilleures chances de réussite, beaucoup de demandeurs d'AMM cherchant à avoir un accès anticipé au marché ont rencontré l'EMA, ou des agences de santé nationales pour recevoir des conseils sous la forme d'avis scientifiques sur le développement de leurs médicaments. Ces avis scientifiques sont bénéfiques aux entreprises pharmaceutiques et leur permettent de s'assurer que le plan de développement du médicament convient aux autorités de santé et d'augmenter leurs chances de succès lors de l'évaluation du dossier pour l'AMM. Ainsi, plus de la moitié des médicaments passés par ces processus, ont reçu des avis scientifiques (AMM conditionnelle : 60%, AMM dans des circonstances exceptionnelles : 76,5 %, PRIME : 61,1%, évaluation accélérée : 80,0%)(Tableau 8 et Tableau 12)(41)(53).

Tableau 12 : Nombre d'avis scientifiques pour les processus d'accès anticipé au marché

	Évaluation accélérée Jan 2010 – 31 Déc 18	AMM conditionnelle 2006 – 30 Juin 2016	AMM dans des circonstances exceptionnelles Jan 10 – 31 Juin19	PRIME Mar 16 – Mar 18	Adaptative pathway Mar 14 – Juil 16
Nombre total de demandes : N (%)	ND	52 (100,0)	ND	169* (100,0)	62 (100,0)
Demandes avec issue non favorable : N (%)	ND	22 (42,3)	ND	133 (78,7)	44 (71,0)
Demandes avec issue favorable : N (%)	40	30 (57,7)	17	36 (21,3)	18 (29,0)
Avis scientifique avant application : N (%)	32 (80,0)	18 (60,0)	13 (76,5)	22 (61,1)	ND

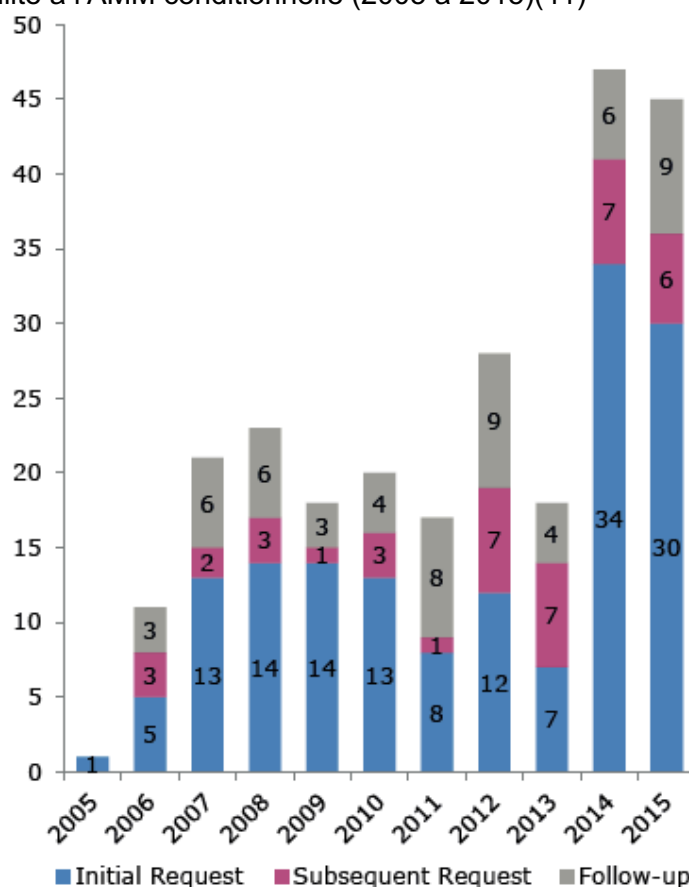
ND : Non disponible

* 177 applications mais seulement 169 évaluées car 8 applications ne rentraient pas dans le cadre de PRIME

- **AMM conditionnelle, évaluation accélérée et programme PRIME**

Cette affirmation est notamment démontrée dans le rapport sur les dix ans d'AMM conditionnelles qui a dévoilé un intérêt pour cette voie d'autorisation notamment grâce aux avis scientifiques et demandes d'assistance protocolaire donnés sur la faisabilité d'une telle AMM (Figure 22)(41).

Figure 22 : Nombre d'avis scientifiques (ou d'assistances protocolaires) rendus par le CHMP concernant l'éligibilité à l'AMM conditionnelle (2005 à 2015)(41)



Initial request : Requête initiale, première requête concernant un produit particulier

Subsequent request : Demande répétée pour un produit mais avec une portée différente de la première demande

Follow-up : Demande de suivi sur le même produit avec une(des) question(s) similaire(s) à celle(s) posée(s) précédemment

On constate qu'un nombre important d'avis scientifiques concernant l'éligibilité à une AMM conditionnelle est rendu chaque année avec un pic de 47 avis scientifiques en 2014 (période 2005 – 2015).

Les médicaments ayant bénéficié du programme PRIME ont également reçu un soutien important de la part de l'EMA entre mars 2016 et mars 2018. En effet, 37 avis scientifiques ont été rendus pour 22 médicaments différents, ayant sollicité de multiples comités (COMP, CAT, PDCO, PRAC) et autre parties prenantes tels que des organismes d'évaluation des technologies de santé, ou des associations de patients pour discuter des différentes problématiques du développement des médicaments telles que les études non-cliniques, la qualité ou les activités post-autorisation (53)(95)(96).

On constate également qu'une grande proportion de médicaments ayant eu une évaluation accélérée ont également reçu des avis scientifiques (80,0% entre janvier 2010 et décembre 2018)(Tableau 8 et Tableau 12).

- **Avantages financiers**

Ce nombre particulièrement élevé d'avis scientifiques peut s'expliquer par le nombre important de médicaments ayant un statut de médicament orphelin. En effet, pour ces médicaments les avis scientifiques (alors appelés « assistance protocolaire ») ont une réduction de frais s'élevant de 75% à 100% si cette entreprise est une PME, ce qui en fait un avantage attractif. Les avis scientifiques sont également gratuits pour les médicaments faisant partis du programme PRIME dont l'entreprise qui le développe est une PME ou un candidat du secteur universitaire (97).

- **Avis scientifiques et corrélation avec l'entrée des médicaments dans les processus d'accès anticipé au marché**

Bien que la majorité des médicaments ayant eu accès à ces processus d'accès anticipé au marché aient eu recours à des avis scientifiques, recevoir un avis scientifique ne garantit pas l'entrée dans ces mêmes processus. Parmi les médicaments qui n'ont pas été jugés éligibles à une AMM conditionnelle (22 médicaments pour la période 2006-2016), seulement 2 n'avaient pas eu recours à des avis scientifiques (98). Malgré tout, il semble que plus les entreprises pharmaceutiques engagent le dialogue précocement avec l'EMA, plus une relation de confiance s'installe, favorable au développement du médicament en accord avec les attentes de l'Agence. D'après le rapport des dix ans d'AMM conditionnelles, un programme de développement ne respectant pas les avis scientifiques reçus risque davantage de ne pas recevoir une autorisation conditionnelle (41).

En juin 2018, l'EMA a commencé à publier des informations plus détaillées sur les avis scientifiques fournis lors du développement du médicament dans le rapport d'évaluation associé à l'AMM (EPAR) de chaque médicament ayant participé au programme PRIME. Cette initiative a été déployée pour tous les médicaments avec un EPAR finalisé après le 1^{er} janvier 2019. Avant 2019, la nature de ces avis scientifiques n'étaient pas rendus publics. Il est important de noter que ces informations ne sont divulguées qu'après l'obtention de l'AMM pour ne pas nuire aux efforts de recherche et de développement et ainsi décourager la recherche pour de nouveaux médicaments (99). Aujourd'hui, un résumé des questions de l'entreprise pharmaceutique est inclus au début de l'EPAR et les principaux éléments de réponses fournies

se trouvent dans les sections correspondantes du rapport. Ces rapports d'évaluation sont publiés sur le site web de l'EMA dès que la Commission Européenne a rendu sa décision finale concernant l'octroi ou le refus de l'AMM. Il est également désormais possible de demander les avis scientifiques complets à l'EMA. De plus, des informations sur le respect par la société de ces conseils sont rendues disponibles.

Les médicaments avec une AMM européenne et ayant bénéficié du programme PRIME sont Ervebo[®], Kymriah[®], Yescarta[®] et Zyntego[®] (Tableau 13)(54). Leur EPAR est consultable sur le site de l'EMA ainsi que les informations mentionnées ci-dessus (nombre d'avis scientifiques reçus, sujets discutés, respect des recommandations etc.).

Tableau 13 : Médicaments avec une AMM européenne et ayant bénéficié du programme PRIME

Nom du médicament	Indication	Date d'entrée dans le programme PRIME	Date de l'AMM	Avis scientifique(s) :	
				Oui/Non	Nombre
Ervebo [®]	Vaccin contre Ebola	23/06/2016	11/11/2019	Oui	2
Kymriah [®]	Traitement des enfants et jeunes adultes atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après une greffe ou après la deuxième rechute ou plus	23/06/2016	22/08/2018	Oui	4
Yescarta [®]	Traitement de 3e ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B ou du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, réfractaire ou en rechute	26/05/2016	23/08/2018	Oui	4
Zyntego [®]	Traitement des patients atteints de β thalassémie dépendante des transfusions (TDT)	15/09/2016	29/05/2019	Oui	5

Par ailleurs, les avis scientifiques sont d'une grande utilité, étant une des principales causes pour l'EMA de la mise à jour des directives scientifiques sur le développement des médicaments. Les directives spécifiques aux maladies sont régulièrement actualisées pour intégrer les connaissances et l'expérience acquises grâce aux avis scientifiques et à l'évaluation des médicaments. De cette manière, l'aboutissant de ces avis scientifiques devient accessible à tous (100).

4.2. Autres dialogues mis en place avec les différents acteurs du monde de la santé

Outre la mise en place d'avis scientifiques, l'EMA essaie d'accroître ses échanges avec les entreprises pharmaceutiques, mais également avec les groupes de patients et les agences nationales de santé pour trouver des solutions aux problèmes rencontrés par les acteurs du monde de la santé.

Pour augmenter le taux de réussite des demandes favorables aux processus d'accès anticipé au marché, l'EMA organise des ateliers de discussion qui permettent aux instances réglementaires de rencontrer les différents acteurs impliqués dans le développement du médicament tel que l'*Adaptive pathway workshop* en décembre 2016 et le *PRIME workshop* en novembre 2018 (101)(102). Ces ateliers sont l'occasion pour les entreprises de partager leurs expériences et de pouvoir échanger avec tous les acteurs impliqués dans le cycle de vie du médicament. De nombreux documents et *guidelines* basés sur les questions les plus fréquemment posées ont également vu le jour et sont régulièrement actualisés, comme par exemple pour le programme PRIME et *Adaptive pathway* ainsi que pour la désignation orpheline, ce qui permet d'aider les entreprises à comprendre les attentes de l'EMA et pouvoir les satisfaire (47)(88)(89).

L'EMA échange aussi avec les autres autorités de santé. Par exemple, dans le cadre d'accords de confidentialité, elle échange régulièrement des informations avec la FDA concernant le programme de désignation de traitement innovant aux États Unis d'Amérique (*Breakthrough Therapy*) et le programme PRIME en Europe, en se concentrant sur des sujets de haut niveau et en comparant l'expérience générale et les défis liés à la mise en œuvre de ces deux programmes. L'objectif est également de mieux faire connaître ces médicaments par la FDA et par l'EMA, afin de stimuler un dialogue rapide et de soutenir le développement mondial (53).

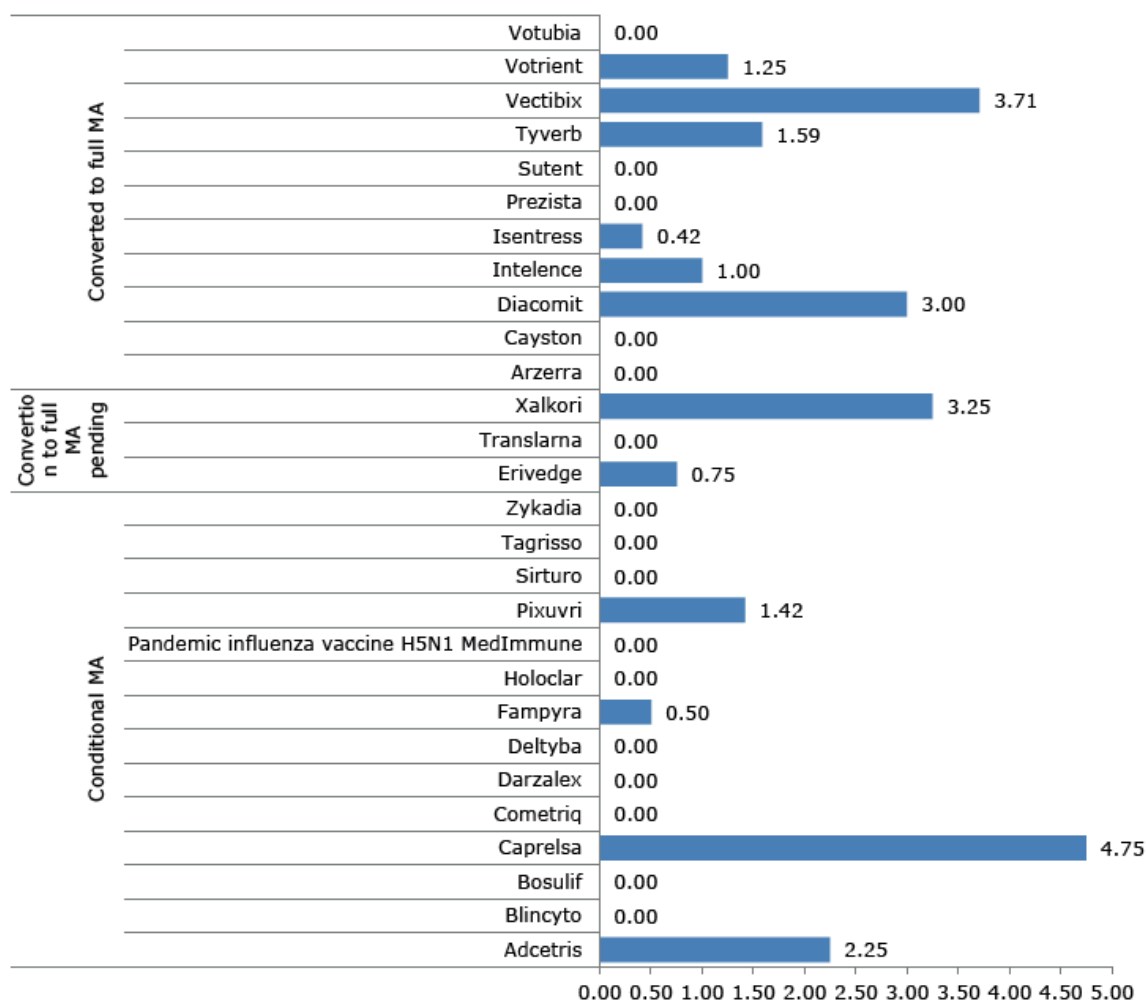
Une participation accrue des patients est aussi envisagée dans le but de faciliter la sélection de candidats pour lesquels un accès accéléré est particulièrement souhaitable, fournir des informations sur la faisabilité et les aspects éthiques mais également faciliter l'inscription aux essais cliniques et aux registres. La possibilité de la mise en place par les professionnels de santé de registres de patients en pratique clinique et sur le contrôle des prescriptions est également envisagée (88).

On note que l'EMA essaie de plus en plus d'impliquer les organismes payeurs dès le début du développement du médicament notamment comme on l'a vu avec les programmes PRIME et *Adaptive pathway*, afin de permettre aux entreprises et aux organismes d'évaluation des technologies de santé de pouvoir commencer les discussions plus tôt pour pouvoir réduire le temps entre l'accord de l'AMM et l'accès effectif au marché de ces médicaments innovants.

Pour les médicaments bénéficiant d'une AMM conditionnelle, les organismes d'évaluation des technologies de santé peuvent contribuer aux discussions sur la surveillance, la collecte et l'utilisation de données en vie réelle, en complément des données d'essais cliniques contrôlés randomisés et sur les contrôles de la prescription. En effet, plusieurs titulaires de ces médicaments se voient imposer des obligations telles que des études ultérieures qui doivent en principe, combler les lacunes en matière d'informations et permettre la conversion de cette AMM conditionnelle vers une AMM « standard » (qui n'est plus soumise à des obligations spécifiques). Un des défis auquel il faut faire face est d'identifier des stratégies méthodologiquement valables de collecte de preuves de données en vie réelle pour appuyer l'évaluation du rapport bénéfices/risques. Il est important que ces questions soient discutées en amont avec l'EMA et les organismes d'évaluation des technologies de santé pour éviter un retrait de l'AMM. Toutefois, plusieurs études ont prouvé que le temps mis à effectuer ces obligations est souvent très long comparé à l'engagement pris avec l'EMA lors de l'évaluation du médicament, mais aussi que certaines entreprises n'honorent pas ces obligations et les sanctions ne sont pas appliquées (41)(94).

La [Figure 23](#) nous permet de voir les temps de prolongement dont ont nécessité les entreprises pour fournir les données complémentaires requises par les obligations spécifiques de leur AMM conditionnelle. On voit que pour certains produits tels que Votubia[®], Sutent[®], Prezista[®] etc. les données ont été fournies dans le temps imparti à ces obligations spécifiques. Toutefois, d'autres médicaments n'ont pas réussi à respecter leurs engagements tel que par exemple Caprelsa[®] qui a nécessité 4,75 ans en plus pour fournir des données complémentaires, Vectibix[®] 3,71 ans et Xalkori[®] 3,25 (41).

Figure 23 : Temps de prolongement global de la date limite pour l'obtention de données complètes liées à l'AMM conditionnelle (accomplissement de toutes les obligations spécifiques)(2006 - 30 juin 2016)(41)



Malgré toutes ces nouvelles démarches, une participation plus importante des affaires médicales, du marketing et des départements de *market access* ainsi que de celui de la gestion de la chaîne d'approvisionnement est demandée par les entreprises pharmaceutiques (41).

5. Lien entre évaluation accélérée et processus de mise sur le marché anticipée

5.1. Évaluation accélérée, AMM conditionnelle et dans des circonstances exceptionnelles

Il est intéressant de noter que ces processus de mise sur le marché anticipée ne se rejoignent que peu entre eux à critères d'éligibilité similaires.

En effet, peu de médicaments ayant une AMM conditionnelle, ou une AMM dans des circonstances exceptionnelles ont bénéficié d'une évaluation accélérée. Entre 2010 et Janvier 2019, seulement Darzalex[®], Isentress[®] et Tagrisso[®] parmi les médicament ayant reçu une AMM conditionnelle ont également bénéficié d'une évaluation accélérée. Sur la même période pour les médicaments ayant reçu une AMM dans des circonstances exceptionnelles, seul Brineura[®] a bénéficié d'une évaluation accélérée (Tableau 14).

Tableau 14 : Médicaments ayant une AMM conditionnelle ou dans des circonstances exceptionnelles et ayant bénéficié d'une évaluation accélérée (2006 - janvier 2019)

Nom du médicament	Type d'AMM	Date de l'AMM
Darzalex [®]	AMM conditionnelle	20/05/2016
Isentress [®]	AMM conditionnelle	19/12/2007
Tagrisso [®]	AMM conditionnelle	01/02/2016
Brineura [®]	AMM dans des circonstances exceptionnelles	30/05/2017

Les médicaments éligibles à une AMM conditionnelle doivent justifier l'affirmation selon laquelle le médicament présente un intérêt majeur pour la santé publique, critère également nécessaire à une évaluation accélérée. Il est donc étonnant de voir que peu de médicaments ayant une AMM conditionnelle aient aussi reçu une évaluation accélérée. On note que le rapport d'évaluation associé à la demande d'AMM (EPAR) établi par l'EMA, fait état du refus d'une revue accélérée pour Prezista[®] et Intelence[®] car les médicaments ne présentaient pas d'intérêts majeurs pour la santé des patients dans l'Union Européenne. Cette information est logique en terme de transparence du processus d'évaluation mais est contradictoire avec les conditions d'éligibilité avec une AMM conditionnelle (103)(104).

En 2016, le cadre procédural de l'évaluation accélérée a été optimisé avec un nouveau processus, un nouveau calendrier (utilisé depuis septembre 2016) et des *guidelines* révisées (37). Il est maintenant fortement recommandé de demander l'avis de l'EMA sur la faisabilité d'une évaluation accélérée lors de la réunion de pré-soumission d'AMM qui a lieu six à sept mois en amont du dépôt du dossier. Ceci a permis de mettre en place un meilleur dialogue avec l'Agence et de mieux comprendre ses attentes.

5.2. Évaluation accélérée et programme PRIME

Concernant les médicaments du programme PRIME, il est encore tôt pour dresser un bilan comparatif. Cependant, pour ceux qui ont déjà été approuvés, ou sont en cours d'évaluation, tous ont été acceptés pour une revue accélérée comme le veulent les récompenses offertes par le programme (47). On constate que certains de ces médicaments ont pu bénéficier d'une évaluation accélérée mais que par la suite, des questions majeures lors de l'évaluation du dossier d'AMM ont conduit à transformer la procédure d'évaluation accélérée en une procédure d'évaluation standard tel que pour les médicaments Yescarta[®] et Kymriah[®] (Tableau 15)(105)(106).

Tableau 15 : Médicaments faisant partie du programme PRIME et ayant bénéficié d'une évaluation accélérée pour leur AMM (2016 - juillet 2019)

Médicaments faisant partie du programme PRIME	Revue accélérée	Statut de l'AMM
Zentiglo [®]	Oui	AMM complète accordée
Yescarta [®] (Axicabtagene ciloleucel)	Non*	AMM complète accordée
Emapalumab [®] (NI-0501)	Oui	En cours d'évaluation
Entrectinib [®]	Oui	En cours d'évaluation
Imlifidase [®]	Oui	En cours d'évaluation
Onasemnogene abeparvovec [®]	Oui	En cours d'évaluation
Polatuzumab vedotin [®]	Oui	En cours d'évaluation
Ervebo [®]	Oui	En cours d'évaluation
Kymriah [®] (Tisagenlecleucel)	Non*	AMM complète accordée

* Médicament d'abord accepté pour une procédure d'évaluation accélérée, transformée en procédure d'évaluation standard (210 jours) suite à des objections majeures rencontrées lors de cette évaluation

6. Profil des demandeurs d'autorisation de mise sur le marché anticipée

De nombreuses initiatives ont été mises en place par l'EMA pour encourager les PME et les universitaires à développer des médicaments et ainsi favoriser la recherche. Par exemple, pour ces acteurs, l'éligibilité au programme PRIME est possible plus tôt dans le développement du médicament et il existe des réductions de frais pour les avis scientifiques, une assistance directe par téléphone, courrier électronique, téléconférence ou par le biais de réunions d'information sur les aspects réglementaires de la législation pharmaceutique ou bien encore la possibilité d'assister à des ateliers et sessions de formation etc. Toujours pour encourager ces PME, l'EMA leur offre des conseils réglementaires gratuits pour postuler à ce programme ([Annexe 4 : Guide de l'Agence européenne des médicaments pour les candidats souhaitant accéder au programme PRIME \(version en juin 2019\)\(47\)](#)).

Au cours de ces dernières années, le nombre de PME a été multiplié par dix en onze ans (107). Le rapport des deux ans de PRIME (publié en 2018) montre bien cette tendance. Alors que PRIME est ouvert à toutes les entreprises sur la base de preuves cliniques préliminaires (preuve de concept), les candidats du secteur universitaire et les PME peuvent postuler plus tôt sur la base de données non-cliniques convaincantes (preuve de principe). Ainsi, on a vu un intérêt majeur des PME pour le programme PRIME puisque la moitié des demandes reçues venaient de PME ([Tableau 16](#)).

Tableau 16 : Liste des médicaments développés par une PME et acceptés dans le programme PRIME (mars 2016 - mars 2018)

Nom	Aire Thérapeutique	Données supportant la demande	Date de l'entrée dans le programme PRIME
(2S)-2-[[[(2R)-2-[[[3,3-dibutyl-7-(methylthio)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl]oxy}acetyl]amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino}butanoic acid (A4250)	Gastroentérologie - Hépatologie	Non-clinique + Clinique Exploratoire	13/10/2016
adeno-associated viral vector serotype 5 containing human factor IX gene or variant (AMT-060, AMT-061)	Hématologie - Hémostase	Non-clinique + Clinique Exploratoire	21/04/2017
adenovirus associated viral vector serotype 8 containing the human CNGB3 gene (AAV2/8-hCARp.hCNGB3)	Ophthalmologie	Non-clinique + Première étude de tolérance chez l'Homme	22/02/2018
avacopan (CCX168)	Immunologie - Rhumatologie - Transplantation	Non-clinique + Clinique Exploratoire	26/05/2016
emapalumab (NI-0501)	Hématologie - Hémostase	Non-clinique + Clinique Exploratoire	26/05/2016
imlifidase	Immunologie - Rhumatologie - Transplantation	Non-clinique + Clinique Exploratoire	18/05/2017
nangibotide (LR12)	Maladies infectieuses	Non-clinique + Première étude de tolérance chez l'Homme	09/11/2017
seladelpar (MBX-8025)	Gastroentérologie - Hépatologie	Non-clinique + Clinique Exploratoire	13/10/2016
setrusumab	Autre	Non-clinique + Clinique Exploratoire	09/11/2017
synthetic 47-amino-acid N-myristoylated lipopeptide, derived from the preS region of hepatitis B virus	Maladies infectieuses	Non-clinique + Clinique Exploratoire	18/05/2017
vocimagene amiretrorepvec	Oncologie	Non-clinique + Clinique Exploratoire	20/07/2017

Bien que le nombre de PME ait augmenté au cours des dernières années, on remarque qu'encore trop peu d'entre elles sont incluses dans ces processus (107). Des efforts de la part de l'Agence restent également encore à faire pour attirer les universitaires qui ne sont encore que peu représentés (seulement 3 demandes reçues pour PRIME)(50).

De plus, signalons que pour ce programme PRIME, un projet pilote qui n'a pas été annoncé officiellement est en cours à l'EMA pour les entreprises non-PME afin de discuter de la possibilité d'une demande d'éligibilité à PRIME et de recevoir une réponse non engageante sur la pertinence de cette demande et du calendrier approprié pour l'application. L'entreprise non-PME doit alors envoyer un dossier de deux à trois pages comprenant un aperçu de la justification du respect des critères du besoin médical non satisfait, des informations sur le médicament et son stade de développement, ainsi qu'un résumé de haut niveau des données non-cliniques et cliniques (preuves de principe) considérées comme pouvant soutenir le potentiel du médicament. L'EMA contacte ensuite l'entreprise pour organiser une téléconférence de 30 minutes pour lui faire part de ses commentaires sur l'application proposée.

B. Usage compassionnel dans les États Membres

1. Le manque d'harmonisation des programmes d'usage compassionnel en Europe

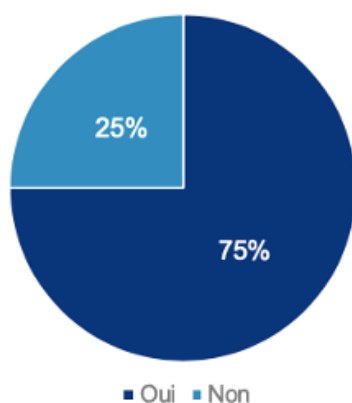
On trouve un manque d'harmonisation en Europe concernant l'article 83 du règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié qui devrait être transposé dans le cadre juridique national de chaque État membre (8).

- On remarque que 21 pays sur 28 États membres de l'Union Européenne (75,00%) possèdent dans leur cadre juridique national une loi, ou un cadre qui s'apparente à l'usage compassionnel de cohorte ([Figure 24, Annexe 2 : Programmes d'usage compassionnel de cohorte dans les États membres](#))
- Malgré tout, 23 pays sur 28 (82,14%) ont par ailleurs et/ou un cadre juridique pour la mise à disposition d'un médicament sans AMM à titre nominatif ([Figure 24, Annexe 3 : Cadre juridique pour la mise à disposition d'un médicament sans AMM à titre nominatif dans les États membres](#)).

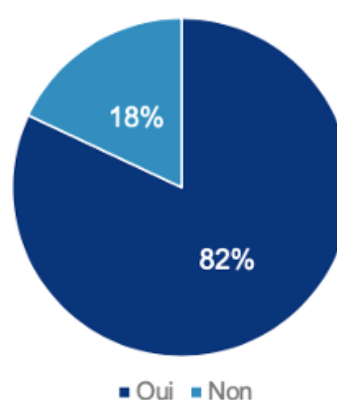
Seuls la Pologne, Chypre et la Roumanie ne prévoient pas dans leur cadre juridique un programme pour un usage compassionnel des médicaments ([Annexe 2 : Programmes d'usage compassionnel de cohorte dans les États membres](#) et [Annexe 3 : Cadre juridique pour la mise à disposition d'un médicament sans AMM à titre nominatif dans les États membres](#)).

Figure 24 : Vue d'ensemble de la proportion de programmes d'usage compassionnel de cohorte et de mise à disposition d'un médicament sans AMM à titre nominatif en Europe (données en septembre 2019)

Proportion de CUPs dans les États membres



Proportion de NPPs dans les États membres



CUP : Compassionate Use (Usage compassionnel)

NPP : Named Patient Programme (Programmes pour la mise à disposition d'un médicament sans AMM à titre nominatif)

Parmi les pays proposant des programmes compassionnels de cohorte, il faut faire face à des exigences bien différentes entre tous les pays (Tableau 17). Certains cadres juridiques ne sont que peu définis et bien qu'existants, il reste difficile pour un industriel de postuler à de tels programmes. Par exemple, dans certains pays, l'industriel devra s'acquitter d'un paiement pour que son médicament puisse être mis à disposition des patients avant obtention de l'AMM, tandis que dans d'autres non (exemple : en Belgique, 18960,32€ à payer au FAMHP par demande d'entrée dans un programme compassionnel en Mars 2019)(108). Les systèmes de remboursements de quelques pays européens prennent à leur charge le coût des médicaments comme par exemple en France, tandis que dans d'autres, ce même médicament devra être fourni à titre gracieux tel que c'est le cas en Italie (109)(110). On remarque également que les données à fournir pour ces programmes ne sont pas forcément les mêmes dans tous les pays. Ce manque d'harmonisation peut être un vrai frein pour les industriels qui n'ont pas toujours les ressources nécessaires pour pouvoir faire les démarches dans tous les pays, ni la volonté au vu des bénéfices trop peu attractifs. Cela aboutit à des disparités concernant l'accès aux médicaments, aux chances de survie et de rémission pour les patients, parfois au sein du même pays.

Tableau 17 : Vue d'ensemble de certaines caractéristiques des programmes d'usage compassionnel en Belgique, Bulgarie, France, Italie, Pays-Bas et Royaume-Uni

	Programme compassionnel existant	Frais pour l'entrée dans le programme	Médicament facturable	Accès aux listes de médicaments actuellement dans le programme CUP	Mise à disposition du médicament après AMM
Belgique	Oui	Oui	Oui	Oui	395 jours
Bulgarie	Non	NA	NA	NA	NA
France	Oui	Non	Oui	Oui	500 jours
Italie	Oui	Non	Non	Oui	383 jours
Pays-Bas	Oui	Pas d'information	Non	Oui	228 jours
Royaume-Uni	Oui	Oui	Non	Oui	111 jours

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CUP : Compassionate Use Programme (Usage Compassionnel de cohorte)

NA : Non applicable

Bien qu'un manque d'harmonisation soit problématique, de nombreuses initiatives ont été mises en place par les États membres pour encourager les industriels à postuler à ce genre de programme. L'EMA a publié en 2007 la *guideline* référence EMEA/27170/2006 sur l'usage compassionnel des médicaments en vertu de l'article 83 de la réglementation (CE) n°726/2004 pour définir le cadre juridique de ces programmes et aider les États membres ainsi que les industriels dans leurs démarches (8). Il faut bien comprendre que la Commission Européenne n'a pas de pouvoir décisionnel sur l'octroi ou non des usages compassionnels et que l'EMA et le CHMP peuvent avoir un rôle de conseiller en réponse à la demande d'une autorité nationale de santé.

Des assemblées telles que celle en France sur « Les enjeux du 8ème conseil stratégique des industries de santé (CSIS) » ou des groupes de travail au Royaume-Uni entre les industries de santé, le gouvernement et les parties indépendantes permettent également de discuter des points à améliorer dans les programmes existants du point de vue des différents acteurs impliqués (111)(112). D'autres rendez-vous importants pour les acteurs de santé tels que le Drug Information Association (DIA) Global ou Européen permettent chaque année aux protagonistes des agences nationales et aux entreprises pharmaceutiques de présenter leur expérience sur la scène internationale. Cela permet de faire évoluer les *guidelines* en adéquation avec les attentes des agences de santé mais également celles des patients et des industriels.

D'autres organismes à but non lucratifs évaluent de manière indépendante ces systèmes et publient des recommandations pour les autorités nationales de santé, les industriels, les patients et les professionnels de santé, afin de les aider à améliorer ces programmes d'usage compassionnels. Un des organismes les plus connus est celui d'EURORDIS-Rare Diseases Europe (alliance unique à but non lucratif regroupant 864 organisations de patients atteints de maladies rares et provenant de 70 pays, qui travaillent ensemble pour améliorer les conditions de vie des 30 millions de personnes vivant avec une maladie rare en Europe). Cet organisme a publié en avril 2017, un papier sur l'évaluation des systèmes d'accès anticipé dans les pays d'Europe ainsi que leurs recommandations pour améliorer ces dits systèmes (113).

2. Nombre de médicaments concernés en France et au Royaume-Uni

En France, depuis 1994, plus de 1000 médicaments ont été mis à disposition de centaines de milliers de patients français dans le cadre des ATU de cohortes et nominatives (114). Le programme PIM et EAMS de son homologue anglais, débuté seulement en 2014, a quant à lui permis de mettre à disposition des patients anglais une vingtaine de médicaments (61).

Plus récemment, durant la période d'avril 2014 à novembre 2015, le programme EAMS a reçu 18 demandes et a approuvé 4 médicaments pour un usage compassionnel dont ont bénéficié 500 patients à travers le Royaume-Uni. A titre de comparaison, en 2014 en France, 26 spécialités ont reçu cette année-là une ATU de cohorte et 12 111 patients ont bénéficié d'un médicament faisant partie d'un programme d'ATU de cohorte)(Figure 25 et Figure 26)(61)(115)(116).

Figure 25 : Évolution du nombre de patients inclus dans les ATU de cohorte (2012 - 2016)(61)

Nombre de patients inclus	2012	2013	2014	2015	2016
ATU de cohorte	21 238 *	6 136	12 111	10 216	11 909

* Le nombre de patients inclus en 2012 est très élevé et est dû à l'ATU cohorte APROKAM, spécialité indiquée dans l'antibioprophylaxie des endophtalmies après une chirurgie de la cataracte, au cours de laquelle 17 000 patients ont été traités en 2012.

Figure 26 : Bilan des ATU de cohorte (2012 - 2016)(61)

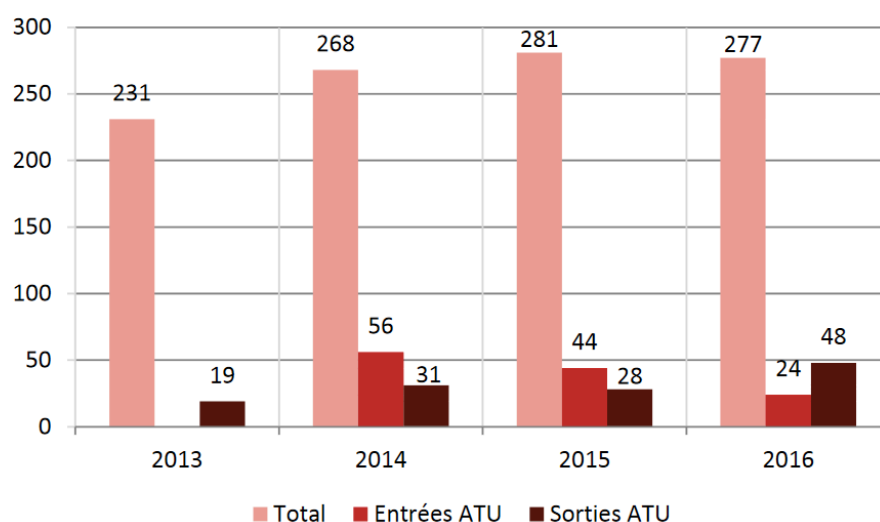
Bilan des ATU de cohorte	2012	2013	2014	2015	2016
Octrois	15	9	33 *	22	23*
Nombre de médicaments sous ATU de cohorte ayant obtenu l'AMM	11	7	26 *	25	25*

* Nombre de spécialités.

D'après le rapport du Sénat français qui compile les données de plusieurs rapports d'activité de l'ANSM, le nombre de médicaments bénéficiant d'une ATU de cohorte a connu une forte hausse entre 2013 et 2017 dont un pic atteint en 2015 (115). En effet, le nombre de médicaments nouvellement entrant dans le régime des ATU de cohorte étant passé de 5 à 23 entre 2008 et 2016. En 2016, dans le cadre des ATU de cohortes 11 909 patients ont été inclus et douze spécialités pharmaceutiques ont été nouvellement autorisées. Au total, la même année, 23 spécialités dont 24 présentations bénéficiaient d'une nouvelle ATU de cohorte

(Figure 25, Figure 26 et Figure 27). Ceci est notamment lié à l'arrivée de nouveaux médicaments pour la prise en charge de l'hépatite C et de nouveaux anti-cancéreux, les anticorps anti-PD1. Le rapport estime que le nombre de médicaments bénéficiant du dispositif reste depuis stable, soit autour d'environ une vingtaine de prises en charge annuelles de médicaments en ATU de cohorte.

Figure 27 : Évolution du nombre d'inclusions et de sorties de médicaments du dispositif ATU de cohorte (2012 - 2016)(61)



En ce qui concerne l'usage compassionnel, seulement sept médicaments ont pu en bénéficier en France et au Royaume-Uni à savoir Avelumab[®], Atezolizumab[®], Dupixent[®], Emicizumab[®], Patisiran[®], Venetoclax[®] et Waylivra[®] (Tableau 18)(117)(118)(119). De plus, on note que certains médicaments ont pu être utilisés dans des indications différentes selon que l'usage compassionnel avait été accordé en France ou au Royaume-Uni comme cela a été le cas pour Avelumab[®], utilisé dans le cancer du rein au Royaume-Uni mais indiqué pour un cancer de la peau en France. Cela permet de mettre en lumière une disparité entre la mise à disposition des médicaments innovants au sein même de l'Europe dans deux pays ayant pourtant un cadre législatif national pour l'usage compassionnel des médicaments.

Tableau 18 : Médicaments dispensés pour un usage compassionnel en France et au Royaume-Uni (2014 - juillet 2019)

Royaume-Uni		France	
EAMS en cours	EAMS arrêtés	ATUc en cours	ATUc arrêtés
Avelumab [®] (bavencio) Cancer rénal	Atezolizumab [®] Cancer du sein	Atezolizumab [®] Cancer du sein	Avelumab [®] (bavencio) Carcinome à cellules de Merkel (CCM) (Cancer de la peau)
	Atezolizumab [®] Cancer des poumons	Waylivra [®] (volanesorsen) Syndrome d'Hyperchylomicronémie Familial (SHCF)	Dupixent [®] (dupilumimab) Dermatite atopique
	Atezolizumab [®] Cancer de la vessie		Emicizumab [®] Hémophilie A
	Dupixent [®] (dupilumimab) Dermatite atopique		Emicizumab [®] - Hémophilie A
	Waylivra [®] (Volanesorsen) Syndrome d'Hyperchylomicronémie Familial (SHCF)		Patisiran [®] Amylose à transthyrétine héréditaire
	Emicizumab [®] Hémophilie A		Venetoclax [®] Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
	Patisiran-LNP [®] Amylose à transthyrétine héréditaire		
	Venetoclax [®] Leucémie lymphoïde chronique (LLC)		

EAMS : Early Access to Medicines Scheme

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

3. Aires thérapeutiques des médicaments utilisés pour usage compassionnel en France et au Royaume-Uni

En France, la nature des médicaments bénéficiant d'une ATU de cohorte a fortement évolué depuis la création du programme en 1992. Créées pour mettre à disposition des patients des médicaments pour lutter contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), indication principale jusqu'au début des années 2000, les ATU de cohorte sont aujourd'hui en 2019 principalement délivrées pour des médicaments anticancéreux. Les aires thérapeutiques les plus représentées sont les maladies infectieuses avec les traitements contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) et les hépatites virales ; la cancéro-hématologie, les maladies métaboliques et les maladies neurologiques (61).

Au Royaume-Uni, les demandes pour les programmes compassionnels couvrent de nombreuses aires thérapeutiques mais les plus représentées au cours des cinq dernières années concernent l'oncologie qui représente 62,9% des médicaments ayant fait partie du programme EAMS avec notamment avelumab, polatuzumab vedotin, atezolizumab, nivolumab, alectinib, venetoclax, pembrolizumab et osimertinib ; les maladies cardio-vasculaires qui représentent 11,1% de ces médicaments comprenant Vyndaqel[®], volanesorsen et l'association sacubitril/valsartan, et les maladies dermatologiques, 11,1% avec Dupixent[®], Oxervate[®] et dupilumab ([Tableau 19](#)).

Tableau 19 : Médicaments faisant partie ou ayant fait partie du programme EAMS

Nom ou Substance(s) active(s)	Indication	Aire thérapeutique	Date EAMS accordé	Date EAMS expiré
avelumab	Traitement de carcinome rénal avancé en association avec axitinib	Oncologie	15-juil.-19	En cours
polatuzumab vedotin	Traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) dans certaines conditions en association avec la bendamustine et le rituximab	Oncologie	26-juin-19	En cours
Vyndaqel®	Traitement de l'amyloïdose transthyrétinique chez les patients adultes atteints de cardiomyopathie de type sauvage ou héréditaire	Cardio-vasculaire	29-mai-19	En cours
atezolizumab	Cancer du sein	Oncologie	11-mars-19	26-août-19
Dupixent®	Dermatite	Dermatologie	23-janv.-19	13-août-19
atezolizumab	Cancer du poumon	Oncologie	21-déc.-18	7-mars-2019
patisiran-LNP	Adultes atteints d'amylose héréditaire à médiation transthyrétine	Système nerveux	2-août-18	27-août-18
volanesorsen	Trouble lipidique génétique rare	Cardio-vasculaire	4-juin-18	3-mai-19
nivolumab	Cancer gastrique	Oncologie	21-déc.-17	16-août-18
emicizumab	Prophylaxie de routine pour patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII	Hématologie	29-déc.-17	28-févr.-18
alectinib	Cancer du poumon	Oncologie	1-sept.-17	21-déc.-17
Raxone®	Traitement pour ralentir le déclin de la fonction respiratoire chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)	Respiratoire	21-juin-17	En cours
Oxervate®	Kératite neurotrophique modérée ou sévère	Dermatologie	2-juin-17	6-juil.-17
glecaprevir/pibrentasvir	Traitement de l'infection chronique du virus de l'hépatite C chronique	Infections	9-mai-17	26-juil.-17
dupilumab	Dermatite atopique sévère	Dermatologie	10-mars-17	27-sept.-17
atezolizumab	Cancer de la vessie	Oncologie	20-janv.-17	12-juin-17
nivolumab	Cancer du système lymphoïde	Oncologie	3-nov.-16	21-nov.-16
venetoclax	Leucémie Lymphocytaire Chronique	Oncologie	23-août-16	5-déc.-16
pembrolizumab	Cancer du poumon	Oncologie	10-mars-16	29-juil.-16
pembrolizumab	Cancer du poumon	Oncologie	10-mars-16	31-janv.-17
nivolumab	Cancer du rein	Oncologie	11-févr.-16	4-avr.-16
nivolumab	Cancer du poumon	Oncologie	5-févr.-16	4-avr.-16
osimertinib	Cancer du poumon	Oncologie	4-déc.-15	2-févr.-16
sacubitril/valsartan	Arrêt cardiaque	Cardio-vasculaire	1-sept.-15	19-nov.-15
nivolumab	Cancer du poumon	Oncologie	19-juin-15	20-juil.-15
nivolumab	Mélanome	Oncologie	29-mai-15	19-juin-15
pembrolizumab	Mélanome	Oncologie	9-mars-15	17-juil.-15

Ces aires thérapeutiques sont représentatives de ce que l'on a vu précédemment avec les autres processus d'accès anticipé de mise sur le marché ([section II.A.1](#)).

Il est toutefois important de noter que les traitements liés aux cancers connaissent un profond bouleversement avec une recherche accrue et un développement accéléré concernant ces molécules innovantes. Ces évolutions se traduisent par le développement de chimiothérapies orales qui ont représenté plus de la moitié des nouvelles molécules autorisées entre 2010 et 2014 d'une part, d'autre part la forte progression de la médecine de précision dans les prises en charge en oncologie. Cette dernière recouvre les deux types de traitements qui sont les thérapies ciblées et les immunothérapies spécifiques, dont la part dans le marché des anticancéreux a progressé de 11 à 46 % les dix dernières années (61).

4. Réflexions autour des programmes d'usage compassionnel

4.1. Le champ juridique des programmes d'usage compassionnel en tension avec le concept « d'innovation »

Les progrès scientifiques viennent questionner le cadre des programmes d'usage compassionnel et de leur place au milieu des autres processus d'accès anticipé. En effet, pour pouvoir accéder à ces programmes, le médicament doit faire l'objet d'essais cliniques ou être entré dans le processus de demande d'AMM dans une indication particulière. L'impossibilité de mettre en œuvre une extension d'indication pour les immunothérapies sous usage compassionnel, est constitutive d'importantes pertes de chance pour les patients. Les patients subissent ainsi les conséquences des choix stratégiques des industriels, ou simplement de contraintes administratives et financières conduisant les laboratoires à ne pas pouvoir et/ou vouloir obtenir toutes les AMM simultanément (61).

Pour reconnaître les innovations des industriels, un certain nombre d'acteurs a mis en avant un besoin d'améliorer la visibilité sur les innovations à venir qui s'annoncent pleines d'espoir pour les patients, mais dont les coûts potentiellement élevés suscitent des inquiétudes quant à leur impact sur les systèmes de santé. En effet, avec l'évolution de la médecine et les technologies innovantes, les coûts liés à ces programmes compassionnels sont devenus très importants et peuvent être un véritable problème auquel doivent faire face certains pays (en France, le coût des ATU pour l'assurance maladie représente désormais plus d'un milliard d'euros par an)(61). Ces nouvelles dépenses sont notamment liées à l'arrivée de molécules innovantes ainsi que les nouveaux traitements pour lutter contre l'hépatite C et les nouvelles molécules anticancéreuses anti-PD1 particulièrement onéreuses telles qu'Opdivo® et Keytruda®.

Confrontés à ce problème commun, plusieurs pays ont mis en place des mécanismes de détection précoce des médicaments innovants, afin que l'ensemble des acteurs du système de santé puissent avoir une vision anticipée du marché en amont des AMM, en général un à trois ans avant la commercialisation des médicaments. Ceci est le cas pour le Royaume-Uni avec la désignation PIM et le projet *Horizon scanning* en Italie.

4.2. Intérêts des programmes compassionnels pour le recueil des données d'utilisation en vie réelle (« Real Word Data » ou « Real Word Evidence »)

Les programmes compassionnels sont bénéfiques autant pour les autorités de santé que pour les entreprises pharmaceutiques et les patients. Pour les malades, cela permet d'offrir de nouvelles alternatives et un nouvel espoir lorsqu'il n'y en a plus, du côté des entreprises pharmaceutiques cela permet d'engager des discussions de manière précoce avec les autorités de santé compétentes et également de connaître et anticiper les éventuels problèmes liés au circuit de distribution du médicament. C'est aussi l'occasion d'accroître la notoriété, la crédibilité et la valeur du médicament grâce aux données de vie réelle, collectées durant tout le programme. Ces programmes profitent à l'image de l'entreprise, notamment grâce à la mise à disposition de médicaments innovants à des patients atteints d'une maladie grave ou mettant leur vie en danger, qui sont exclus des essais cliniques en cours et pour lesquels il n'existe aucune autre option de traitement. Les médecins peuvent s'habituer au médicament et appréhender les protocoles d'utilisation ainsi que les modalités d'emploi pour mieux se préparer à l'arrivée du médicament sur le marché. Pour les autorités de santé et notamment les organismes d'évaluation des technologies de santé, ces programmes permettent d'évaluer la rentabilité et la valeur clinique du médicament grâce aux données récoltées.

Un des aspects importants de ces programmes compassionnels est l'utilisation de données en vie réelle pour la demande d'AMM qui peuvent être présentées dans le module 5 : Rapports des études cliniques, section 5.3.5.4 : Autres études cliniques du dossier EU-CTD (120). En effet, l'entrée d'un médicament dans un programme d'usage compassionnel se fait dans un contexte de simple présomption d'un rapport bénéfices/risques favorable. L'utilisation du médicament par des patients polymédiqués, dans un état de santé plus ou moins bon, dans des conditions moins encadrées que celles d'un essai clinique, va permettre le recueil de données que l'on appelle « données en vie réelle ». Des signaux de sécurité peuvent être générés dans une population de patients qui peut différer de celle de l'indication finale du médicament. Cela peut également être un frein pour les industriels qui peuvent ne pas vouloir s'exposer à de tels risques avant la fin des essais cliniques de phase III car tous les résultats générés par l'utilisation du médicament, favorables ou non, doivent figurer dans l'EU-CTD (annexe I du Code Communautaire des médicaments à usage humain (7)).

Certains pays interdisent l'utilisation de ces données lors de la demande d'AMM tel que c'est le cas en Grèce pour éviter que les industriels utilisent ces programmes en substitution d'essais cliniques bien établis (121). Toutefois, d'autres États membres vont obliger le recueil et l'exploitation de ces données cliniques pour une meilleure évaluation finale de ces médicaments supposés innovants. Une publication récente de Stein & Soni indique que seul

le Royaume-Uni dispose de directives sur la collecte de données du monde réel dans le cadre d'EAMS, dont l'utilisation doit soutenir la soumission réglementaire (122).

Ces données permettent de confirmer ou infirmer l'efficacité, la sécurité, le rapport bénéfices/risques ainsi que les pratiques d'utilisation de ces médicaments. Le recueil et l'exploitation de ces informations dont les exigences ne sont pas harmonisées dans les différents pays de l'Europe restent toutefois la responsabilité de l'industriel. Ce manque d'harmonisation a soulevé des questionnements sur la prise de risque de la mise sur le marché de tels médicaments comme vu précédemment avec l'article de la revue *Prescrire* en 2015 et l'étude de Banzi et al. publiée dans la revue *European Journal of Internal Medicine* en 2014 (93)(94).

CONCLUSION

Ces dernières années, le monde de la santé a dû faire face à de multiples défis juridiques soulevés par l'avènement de nouvelles thérapies et la question récurrente de l'accès à l'innovation qui a été source de profonds changements.

Pour offrir une nouvelle chance à des patients en situation d'urgence vitale, l'EMA et les agences nationales de santé ont mis en place différentes procédures juridiques d'autorisation de mise sur le marché et programmes réglementaires. Leur but est de promouvoir un accès anticipé du médicament au patient et de réduire l'attente due à son temps de développement avant l'obtention de l'AMM, garantie de qualité pharmaceutique et d'un rapport bénéfices/risques positif.

Le cadre juridique européen a réservé une place à cette innovation via notamment le champ d'application de la procédure centralisée élargie en 2004, l'AMM conditionnelle et dans des circonstances exceptionnelles, sans compter les programmes *Adaptive pathway* et PRIME impliquant l'EMA. Des programmes nationaux ont également vu le jour en tant qu'usage compassionnel précisé par le règlement (CE) n°726/2004 tel que modifié (8). On note toutefois de fortes disparités, notamment entre l'ATU en vigueur en France depuis 1994 et le programme EAMS instauré en 2014 au Royaume Uni. L'objectif de ces processus est un accès au marché précoce grâce à la mise à disposition du médicament aux patients pendant son développement ou grâce à la réduction du temps d'évaluation de l'AMM.

Comme toutes les décisions ambitieuses, des inquiétudes sont apparues contre ces procédures d'accès anticipé étant donné que l'accélération de l'accès des patients aux médicaments innovants est en tension avec l'impératif de sécurité. Pour apaiser ces inquiétudes, l'EMA a mis en place des mesures impliquant tous les acteurs du monde de la santé. Toutefois, notre étude n'a pas porté sur l'adaptation des processus de pharmacovigilance.

Des progrès d'harmonisation restent néanmoins à faire car des disparités intra-européennes dans l'équité à l'accès de certains médicaments ont été mises en lumière avec des pertes de chances pour des patients face à la maladie.

L'objectif clef de l'EMA est de poursuivre son travail pour favoriser cet accès précoce des médicaments aux patients. L'Agence continue de travailler à la mise en place de normes de protection réglementaires élevées pour assurer l'accès à des médicaments sûrs et ayant une valeur thérapeutique ajoutée pour tous les patients européens. Bien que le travail soit long et fastidieux, des milliers de patients ont déjà pu bénéficier des dispositions novatrices et audacieuses de l'Agence qui est en recherche constante de perfectionnement.

Annexe 1 : Dossier de candidature du médicament à la procédure centralisée (formulaire de l'EMA à la date du 19 février 2020)(38)



Request for a European Medicines Agency procedure prior to the submission of a marketing authorisation application or Article 58 Application¹

Presubmission request Form

Note related to the United Kingdom's withdrawal from the Union with regard to medicinal products for human and veterinary use within the framework of the Centralised Procedure

EMA would like to refer marketing authorisation applicants (MAAs) to Brexit-related guidance that is available on the [EMA website](#) and remind them to check whether they have to adapt processes and to consider changes to their marketing authorisation applications due to the United Kingdom's (UK) withdrawal from the Union (EU) on 1 February 2020. Based on the Withdrawal Agreement the EU Pharmaceutical regime applies to the UK during the transition period (i.e. until 31 December 2020, at 24:00h CET). After this date, the Union rules in the field of medicinal products will no longer apply to the UK*.

In case your application includes legal requirements and/or activities currently based in the UK, you are advised to consider the relevant changes in advance of the submission of your application.

For any further questions that you may have, you are advised to liaise with your EMA contact point. For veterinary medicines, contact vet_applications@ema.europa.eu

Complete for all types of Requests:

* This Request is for a :	<input checked="" type="radio"/> Human Medicinal Product	<input type="radio"/> Veterinary Medicinal Product
* Scope of Request:	<input type="text"/>	
* Date of Request	<input type="text"/>	
Pre submission Request Number:	<input type="text"/>	
(Provide if already allocated - mandatory if withdrawing the request)		
EMA Product Number:	<input type="text"/>	
(Provide if already allocated)		
Intended submission date of Marketing Authorisation Application or Art 58 Application:	<input type="text"/>	

For products for human use: a date must be provided for an Intent to submit MA or Art 58 Application Request.

For products for Veterinary use: a date must be provided for an Intent to submit MA Application Request.

For Eligibility to the Centralised Procedure Request (according to regulation (EC) No 726/2004)

* Proposed basis for eligibility ²	<input type="text"/>
---	----------------------

¹Complete applicable sections only

²This list provides the eligibility basis for human and veterinary medicinal products. Choose the appropriate option.

*based on the Protocol on Ireland/ Northern Ireland included in the Withdrawal Agreement, special arrangements will apply to the Northern Ireland.

For Intent to submit ATMP Certification OR ATMP Certification Request.

Intended submission date of certification request: (for intent only)	<input type="text"/>
Scope of ATMP Certification:	<input type="text"/>

Complete for all types of requests as appropriate:

Additional Information on the request:	<input type="text"/>
--	----------------------

Information on the Applicant:

Complete for all types of request:

<u>Applicant :</u>	<u>Contact Person: (All section is mandatory).</u>
* Company Name: <input type="text"/>	Title: <input type="text"/>
* Address (Line 1) <input type="text"/>	* Last Name: <input type="text"/>
Line2 <input type="text"/>	* First Name <input type="text"/>
Line3 <input type="text"/>	Company Name <input type="text"/>
Line4 <input type="text"/>	* Address <input type="text"/>
* City <input type="text"/>	Line2 <input type="text"/>
Post Code <input type="text"/>	Line3 <input type="text"/>
* Country <input type="text"/>	Line4 <input type="text"/>
SME Status : <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	* City <input type="text"/>
Expiry Date of SME Status: <input type="text"/>	* Post Code <input type="text"/>
SME Number <input type="text"/>	* Country <input type="text"/>
	* Telephone ³ <input type="text"/>
	Fax <input type="text"/>
	* Email <input type="text"/>

Information on the product:

* Product Name: <input type="text"/>	
*Product (invented) name status: <input type="text"/>	
Non prescription product (OTC) :	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Application for ancillary medicinal substance in medical devices:	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Vaccine: <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	Vaccine common name: <input type="text"/>
Additional information on strength(s) with units, pharmaceutical form(s) and route of administration(s) : <input type="text"/>	

³Provide mobile number(s) as well if available.

Active Substance(s)⁴:

Active Substance name:	
INN	<input type="text"/>
Common Name:	<input type="text"/>
Chemical Name:	<input type="text"/>
Company Code:	<input type="text"/>
* Substance Type ⁵ :	<input type="text"/>
* Method of manufacture ⁶ :	<input type="text"/>
Biological Source ⁷ :	<input type="text"/>
Tissues:	<input type="text"/>
Contains GMO :	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Radiopharmaceutical :	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Nano Technology:	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
<input type="button" value="Add Active Substance"/> <input type="button" value="Delete Active Substance"/>	

ATC Classification ⁸ :	<input type="text"/>
Therapeutic indication ⁹ :	<input type="text"/>

Other relevant information on the product:	<input type="text"/>
--	----------------------

⁴For INN, Common name, Chemical name and company code, provide all available names.

⁵Select a relevant term at the lowest possible level.

⁶Select a relevant term at the lowest possible level.

⁷Select a relevant term at the lowest possible level.

⁸Complete the ATC code to the lowest applicable level even if an ATC code has not been approved.

⁹As included in the Summary of Product Characteristics (SPC), when available

Medical Device(s)¹⁰ incorporated : Yes No

If 'Yes', complete all sections. If more than one medical device, repeat the whole section per medical device.

Name of Medical Device: <input type="text"/>	
Description device: <input type="text"/>	
The device has CE Mark : <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	
<i>If device has a CE Mark, complete this section:</i>	
Notified Body (NB) name <input type="text"/>	NB Contact Person:
Address (Line1) <input type="text"/>	Title <input type="text"/>
Line2 <input type="text"/>	Last Name: <input type="text"/>
Line3 <input type="text"/>	First Name: <input type="text"/>
Line4 <input type="text"/>	Address (Line 1) <input type="text"/>
City <input type="text"/>	Line2 <input type="text"/>
Post Code: <input type="text"/>	Line3 <input type="text"/>
Country <input type="text"/>	Line4 <input type="text"/>
	City <input type="text"/>
	Post Code <input type="text"/>
	Country <input type="text"/>
	Telephone <input type="text"/>
	Fax <input type="text"/>
	Email <input type="text"/>

Add Medical Device

Delete Medical device

Is there an Orphan designation for this product? : Yes No

If 'Yes', complete this section. If more than one, provide all community register numbers.

Number in the community register of Orphan Medicinal Products¹¹: <input type="text"/>
Scientific Advice Provided : <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

¹⁰Applicable for human medicinal products.

¹¹This is the EC register number, not the Orphan medicinal product designation number.

Information on the paediatric investigation plan (PIP)

PIP Submitted:	<input type="text"/>
If 'Yes', PIP procedure number:	<input type="text"/>
If 'No', Date of planned PIP submission:	<input type="text"/>
Waiver	<input type="text"/>

Supplementary information for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP):

For Intent to submit ATMP Classification OR ATMP classification request OR Intent to submit ATMP Certification OR ATMP Certification Request:

Description of ATMP finished product (precise):	<input type="text"/>
Description of ATMP finished product (public) ¹² :	<input type="text"/>
Therapeutic area (public):	<input type="text"/>
The product is marketed ATMP under transitional period:	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Is Applicant a hospital?:	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

Information on future Marketing Authorisation Application(s) (MAA) or Art 58 application for Human Medicinal Product:

For eligibility to the Centralised Procedure Request and Intent to Submit a Marketing Authorisation Application: for eligibility under Art 58 of Regulation (EC) No 726/2004, the below mentioned legal basis should be chosen by analogy.

The application will be submitted in accordance with the following Article in Directive 2001/83/EC.

* Legal Basis:	<input type="text"/>
Is there more than one application intended? :	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
If 'Yes', provide total number:	<input type="text"/>
<u>If duplicate application or if legal basis is Art 10(1), Art 10(3), Art 10(4) or Art 10c, for Art 58 application, those legal basis should be chosen by analogy:</u>	
Name of proposed reference medicinal product ¹³ :	<input type="text"/>
Is it a centrally authorised product?:	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
<u>If 'No', Information on reference product:</u>	
Strength(s), Pharmaceutical form(s):	<input type="text"/>
Marketing Authorisation Holder:	<input type="text"/>
Authorisation Date(dd-mm-yyyy):	<input type="text"/>
Member State (EEA) ¹⁴ :	<input type="text"/>
Additional relevant information on the future MAA:	<input type="text"/>

¹²This information will be made public once the ATMP classification has been granted (only for an ATMP classification request).

¹³This refers to all centrally authorised products, MRP, DCP and Nationally authorised products. The term "reference product" applies to duplicate applications by analogy.

¹⁴For marketing authorisations via MRP or DCP, provide the Reference Member State in the EEA. For the Art 58 reference medicinal product provide the Reference Member State.

Supplementary information for Art 58 medicinal products:

Evidence that the applicant is based in the European Economic Area (EEA), or information of a contact point within the EEA:

A justification for the product's eligibility for evaluation under Article 58. It is recommended that any available epidemiological data on the disease, data on disease burden and a summary of any efficacy or safety data also be submitted:

A statement that the applicant does not intend to market the medicinal product in the EEA:

A list of the countries in which the applicant intends to market the product:

A declaration from the applicant agreeing on communication between the EMA and WHO:

A justification or rationale for a shorter evaluation review, if appropriate:

Information on future Marketing Authorisation Application(s) (MAA) for a Veterinary Medicinal Product:

*For eligibility to the Centralised Procedure Request and Intent to submit a Marketing Authorisation Application:
The application will be submitted in accordance with the following Article in Directive 2001/82/EC*

Legal Basis:	<input type="text"/>
Is there more than one application included?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
If 'Yes', provide total number:	<input type="text"/>
<u>If duplicate application or if Legal basis is Art 13(1), Art 13(3), Art13(4) or Art(13c</u>	
Name of proposed reference medicinal product ¹⁵ :	<input type="text"/>
Is it centrally authorised product?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
<u>If 'No', Information on reference product:</u>	
Strength(s),pharmaceutical form(s):	<input type="text"/>
Marketing Authorisation Holder:	<input type="text"/>
Authorisation Date(dd-mm-yyyy):	<input type="text"/>
Member State (EEA) ¹⁶ :	<input type="text"/>
Target Species: (Provide all target species)	<input type="text"/>
Additional relevant information on the future MAA:	<input type="text"/>

Supplementary information for Veterinary Medicinal Products:

Target Species: (Provide all target species)	<input type="text"/>
Status of MRL ¹⁷ Application:	<input type="text"/>
Is there a MUMS ¹⁸ designation for this product?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
<i>If 'Yes' complete this section:</i>	
MUMS designation date:	<input type="text"/>

¹⁵This refers to all centrally authorised products, MRP, DCP and Nationally authorised products. The term "reference product" applies to duplicate applications by analogy.

¹⁶For marketing authorisations via MRP or DCP, provide the Reference Member State.

¹⁷Maximum Residue Limit.

¹⁸Products for Minor Use and Minor Species.

Annexe 2 : Programmes d'usage compassionnel de cohorte dans les États membres

Pays	CUP (Oui/Non)	Autorités impliquées	Lois/Guidance
Allemagne (DE)	Oui	German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) Paul-Ehrlich Institute (PEI)	<ul style="list-style-type: none"> • Usage compassionnel introduit par le 14ème amendement du “German Medicinal Product Act (AMG)” et modifié par l’amendement de l’AMG en juillet 2009. Section 21 sous-section 2 N°6 de l’AMG (123). • Ordonnance « Medicinal Products for Compassionate Use » (AMHV) conformément à la Section 80 de l’AMG publiée le 21 Juillet 2010 dans la Federal Law Gazette 2010 part I N°37 et entrée en force le 22 Juillet 2010 (124).
Autriche (AT)	Oui	Office fédérale Autrichienne pour la Sécurité de la Santé (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, BASG) Exception : Pour les thérapies géniques ou les organismes génétiquement modifiés, une autorisation séparée du BASG et du ministère fédéral de la santé s’applique (Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen, BMGF).	Compassionate use incorporé dans le paragraphe §8a dans la réglementation ‘Austrian Medicinal Products Act’ en 2009 (125)
Belgique (BE)	Oui	Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP) et Comités Éthiques	Royal décret datant du 25 Avril 2014 (108)(126)
Bulgarie (BU)	Non	N/A	N/A
Chypre (CY)	Non	N/A	N/A
Croatie (CR)	Oui	Non spécifié	Medicinal Products Act du 18 Juin 2013 (127)
Danemark (DK)	Oui	Lægemiddelstyrelsen (Danish Medicines Agency, DKMA)	Section 29, Part 1 du Medicines Act (128)(129)
Espagne (SP)	Oui	Agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux (Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS)	Real Decreto 1015/2009, du 19 Juin 2009 (130)(131)
Estonie (EE)	Oui	Agence Médicale Estonienne (SAM)	Medicinal Products Act, publié le 16 Déc. 2004 (132)(133)
Finlande (FI)	Oui	Agence Médicale Finlandaise (Fimea)	Section 21f du Medicines Act (134)(135) Medicines Decree 693/1987, 1184/2002 et 868/2005 (136)
France (FR)	Oui	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et autres produits de santé (ANSM)	<ul style="list-style-type: none"> • Provisions générales pour l’ATU (109) : - ATU applications : Articles R. 5121-68 et R. 5121-69

Pays	CUP (Oui/Non)	Autorités impliquées	Lois/Guidance
			- L.5121-12 (63) - Instruction, autorisation, refus : Article R. 5121-70 à R. 5121-72 - Publicité et suivi des ATU : Article R.5121-73 à R. 5121-76
Grèce (GR)	Oui	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (National Organisation for Medicines, EOF)	Loi : Terms, conditions and procedure for the granting of prior authorisation for early access to medicinal products for human use ('palliative use')(121)(137).
Hongrie (HU)	Non	N/A	N/A
Irlande (IE)	Non	N/A	N/A
Italie (IT)	Oui	Agence Médicale Italienne (Agenzia Italiana Del Farmaco, AIFA) ; Comité étique compétent ; Ministère de la Santé (Ministero della Salute, USMAF - SASN)	Decreto Ministeriale 7/9/2017 (110)(138)(139)
Lettonie (LV)	Oui	Agence territoriale de la République de Lettonie (SAM)	Loi n°416 du Cabinet des ministres de la République de Lettonie "Medicinal Product Distribution and Quality Control Procedure", adoptée le 26 juin 2007 (140)
Lituanie (LT)	Non	N/A	N/A
Luxembourg (LU)	Oui	Ministère de la Santé Comité National d'Éthique de Recherche (CNER)	Non spécifié. Information collectée auprès de l'agence nationale de santé.
Malte (MT)	Oui	Ministère de la Santé	Non spécifié. Information collectée auprès de l'agence nationale de santé.
Pays-Bas (NL)	Oui	Medicines Evaluation Board (MEB) The Healthcare Inspectorate (IGJ)	Medicines Act Article 40, section 3 (f) et Réglementation Ministérielle article 3.18 (141)(142)
Pologne (PL)	Non	N/A	N/A
Portugal (PT)	Oui	Agence Nationale des médicaments et de la santé (INFARMED, I.P.) ; Comité étiques	Deliberacao n°80/CD/2017 du 24 octobre 2017 (143)(144)
République Tchèque (CZ)	Oui	Ministry of Health (MoH) Institut National pour le contrôle des médicaments (SUKL)	• Section 49 de la loi n°378/2007 sur les produits pharmaceutiques • Section 2 du décret n°228/2008 sur l'enregistrement des médicaments (145)
Roumanie (RO)	Oui	Agence nationale pour les produits de santé et les dispositifs médicaux (NAMMD)	Ordre n°1018 – Gazette officielle de la Roumanie no 663 du 9 septembre 2014 (146)(147)

Pays	CUP (Oui/Non)	Autorités impliquées	Lois/Guidance
Royaume-Uni (UK)	Oui	Office for Life Sciences (OLS). The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)	<i>Guideline</i> sur la demande de désignation 'PIM' (78) <i>Guideline</i> sur la demande d'avis scientifique (80) The Early Access to Medicines Scheme (EAMS) : <i>Guideline</i> opérationnelle (76)
Slovaquie (SK)	Non	N/A	N/A
Slovénie (SI)	Oui	Agence des médicaments et des dispositifs médicaux de la République de Slovénie (JAZMP) ; EMA ; Ministère de la santé	Medicinal Products Act (ZZdr-2) 2014 (148)(149)
Suède (SE)	Oui	Agence des produits médicaux (Läkemedelsverket, MPA)	L'utilisation de médicaments non autorisés est principalement régie par le Medicinal Products Act, the Medicinal Ordinance et MPA Regulations LVFS 2008:1 et LVFS 2011:3 (150)(151) Note: Le rapport de sécurité pour le programme compassionnel est régi par les articles 28 (1) et 28 (2) du Règlement (CE) n°726/2004 et les articles 107, 107a, 107b and 107c de la directive 2001/83/CE (152)

Annexe 3 : Cadre juridique pour la mise à disposition d'un médicament sans AMM à titre nominatif dans les États membres

Pays	NPP (Oui/Non)	Autorités impliquées	Lois/Guidance
Allemagne (DE)	Oui	Non spécifié	Section 73(3) du de la loi sur les produits médicaux (Arzneimittelgesetz) (AMG) Règlement sur les ouvrages de pharmacie (ApBetrO) § 18 Einfuhr von Arzneimitteln Jurisprudence établie du tribunal social fédéral allemand (décision datée du 14 décembre 2006, B 1 KR 12/06 R) (153)(154)(155)
Autriche (AT)	Oui	Non applicable. Exception : pour un produit relevant de la loi autrichienne sur la technologie génétique, une autorisation du ministère fédéral de la Santé est requise	Loi nationale au § 8 article 1 (2) AMG (125)(156)
Belgique (BE)	Oui	Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP) ; Comités Éthiques	Décret Royal du 25 avril 2014 (108)(126)
Bulgarie (BU)	Oui	Agence Nationale Bulgare (BDA) Ministère de la santé	Réglementation N°10 du 17 novembre 2011 (157) Décret sur les médicaments en médecine humaine - Article 183 pour pharmacovigilance (158)(159)
Chypre (CY)	Non	N/A	N/A
Croatie (CR)	Non	Non spécifié	N/A
Danemark (DK)	Oui	Lægemiddelstyrelsen (Danish Medicines Agency, DKMA)	Section 29, Part 1 du Medicines Act (128)(129)
Espagne (SP)	Oui	Agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux (Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS)	Real Decreto 1015/2009, du 19 juin 2009 (130)(131)
Estonie (EE)	Oui	Agence Médicale Estonienne (SAM)	Medicinal Products Act, introduit le 16 Déc. 2004 (132)(133)
Finlande (FI)	Oui	Agence Médicale Finlandaise (Fimea)	Section 21f du Medicines Act (134)(135) Medicines Decree 693/1987, 1184/2002 et 868/2005 (136)
France (FR)	Oui	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et autres produits de santé (ANSM)	• Provisions générales pour les ATU (109) : - ATU applications : Articles R. 5121-68 et R. 5121-69 - L.5121-12 (63)

Pays	NPP (Oui/Non)	Autorités impliquées	Lois/Guidance
			- Instruction, autorisation, refus : Article R. 5121-70 à R. 5121-72 - Publicité et suivi des ATU : Article R.5121-73 à R. 5121-76
Grèce (GR)	Oui	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (National Organisation for Medicines, EOF)	Législation : Terms, conditions and procedure for the granting of prior authorisation for early access to medicinal products for human use ('palliative use')(121)(137).
Hongrie (HU)	Oui	"Government body for pharmaceuticals" as referred to in Act XCV of 2005 on Medicinal Products for Human Use.	Act XCV de 2005 sur les médicaments à usage humain, Section 25/C (160)
Irlande (IE)	Oui	Health Products Regulatory Authority (HPRA)	Ceci est traité dans "the Medicinal Products (Control of Placing on the Market) Regulations", 2007, (SI N°540 of 2007) tel que modifié (161). Autres réglementations pertinentes incluses : Medicinal Products (Control of Wholesale Distribution Regulations 2007, S.I. N°538 de 2007 (162) Medicinal Products (Control of Manufacture) Regulations 2007, S.I. N°539 de 2007 (163)
Italie (IT)	Oui	Agence Médicale Italienne (Agenzia Italiana Del Farmaco, AIFA) ; Comité étiq ue compétent ; Ministère de la Santé (Ministero della Salute, USMAF - SASN)	Decreto Ministeriale 7/9/2017 (110)(138)(139)
Lettonie (LV)	Oui	Agence territoriale de la République de Lettonie (SAM)	Règlement n°416 du Cabinet des ministres de la République de Lettonie "Medicinal Product Distribution and Quality Control Procedure", adopté le 26 juin 2007 (140)
Lituanie (LT)	Oui	Agence nationale de contrôle des médicaments de Lituanie (VVKT)	Ordre du ministre de la santé N°V-374 du 9 Mai 2005 (164)
Luxembourg (LU)	Oui	Ministère de la santé ; Comité National d'Éthique de Recherche (CNER)	Non spécifié (agence contactée)
Malte (MT)	Oui	Ministère de la santé, Directorate for Pharmaceutical Affairs (DPA)	Médicaments sans licence DH Circular 270/06 modifié en 2006 (165)
Pays-Bas (NL)	Oui	The Healthcare Inspectorate (IGJ)	La distribution du médicament après déclaration du médecin relève de l'article 40, paragraphe 3c du Dutch Medicines Act (141)(142). Les critères et procédures d'évaluation sont définis dans l'Article 3.17 de la réglementation Medicines Act (Regeling Geneesmiddelenwet, RGnW)

Pays	NPP (Oui/Non)	Autorités impliquées	Lois/Guidance
Pologne (PL)	Non	N/A	N/A
Portugal (PT)	Oui	Agence Nationale des médicaments et de la santé (INFARMED, I.P.)	Deliberacao n°80/CD/2017 du 24 octobre 2017 (143)(144)
République Tchèque (CZ)	Oui	Ministère de la santé (MoH) ; Institut National pour le contrôle des médicaments (SUKL)	Section 8, paragraphe 3(b)(2) du "Act on Pharmaceuticals" (ATMPs) Section 49a et 49b de "Act on Pharmaceuticals" (145)
Roumanie (RO)	Non	N/A	N/A
Royaume-Uni (UK)	Oui	MHRA	La réglementation des médicaments sur le marché britannique est prise en charge par la MHRA conformément au « Human Medicines Regulations 2012 (SI 2012/1916) » (166) Réglementation 167 de « the Human Medicines Regulations 2012 » prévoit une exemption du besoin d'une AMM pour un médicament fourni à un patient particulier afin de répondre à ses besoins particuliers et qui remplit les conditions spécifiées dans les règles 167 (2) à (8) ; Cette exemption découle de l'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE; 2014 MHRA Guidance Note 14: The supply of unlicensed medicinal products ("specials")(167)
Slovaquie (SK)	Non	N/A	N/A
Slovénie (SI)		Agence des médicaments et des dispositifs médicaux de la République de Slovénie (JAZMP)	Journal officiel de la République de Slovénie (ZZdr-2), No. 17/2014 (168) Journal officiel de la République de Slovénie No. 65/2012 (169)
Suède (SE)	Oui	Agence des produits médicaux (Läkemedelsverket, MPA)	La procédure de NPP est réglementée dans la LVFS 2008:1 (150)(170)

Annexe 4 : Guide de l'Agence européenne des médicaments pour les candidats souhaitant accéder au programme PRIME (version en juin 2019)(47)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 May 2018
EMA/191104/2015
Human Medicines Research and Development Support Division

European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme

This guidance document addresses questions that applicants seeking support through the PRIME scheme may have.

This guidance also explains the scope and features of PRIME. It provides an overview of the procedure to obtain support through the scheme and gives guidance to companies in preparing their requests.

This guidance will be updated regularly to reflect new developments as experience is gained with the scheme.

It should be read in conjunction with:

[Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority Medicines \(PRIME\)](#)

Guidance on [accelerated assessment](#)

[European Medicines Agency Guidance for applicants seeking scientific advice and protocol assistance](#)

If you require further information on any of the included topics, do not hesitate to send your request to prime@ema.europa.eu and we will deal with your query in a timely manner.



Table of contents

1. What is PRIME?	3
2. What are the eligibility criteria for PRIME?.....	4
3. At which phase of development can I apply for PRIME ? <i>Rev. May 2018</i> .	4
4. How can I apply? <i>Rev. May 2018</i>	5
5. How will my request for eligibility to PRIME be reviewed? <i>Rev. May 2018</i>	5
6. Will the outcome of the review of PRIME eligibility requests be made public? <i>Rev. May 2018</i>.....	6
7. What happens once my product is granted eligibility to PRIME? <i>Rev. May 2018</i>.....	6
8. Will support from PRIME be withdrawn if the data emerging during development no longer support the criteria?.....	8
9. What happens if my product is not granted eligibility to PRIME? <i>Rev. May 2018</i>.....	9
10. Can I still request accelerated assessment if my product is not part of PRIME?.....	9
11. What are other regulatory tools and scientific support available to developers? <i>Rev. May 2018</i>	9
12. What information is exchanged between the EMA and the US Food and Drug administration on the EU PRIME scheme and US Breakthrough Therapy designation programme? <i>New. May 2018</i>	9

1. What is PRIME?

PRIME is a scheme to reinforce scientific and regulatory support in order to optimise development and enable accelerated assessment of new medicines.

The scheme is voluntary and subject to application justifying that the eligibility criteria are met. All requests to enter the scheme must be based on adequate data to justify a potential major public health interest. Applicants will be informed in writing of the acceptance or refusal of their eligibility request.

Support provided through the scheme will be tailored to meet the needs of development at different stages.

Key benefits for applicants are:

- Early appointment of a rapporteur from EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) or the Committee for Advanced Therapies (CAT), to provide continued support and help to build knowledge ahead of a marketing authorisation application (MAA);
- An initial kick-off meeting with the CHMP/CAT rapporteur and a multidisciplinary group of experts from relevant EMA scientific committees and working parties and EMA staff to (1) provide preliminary guidance on the overall development plan, (2) discuss key development steps subject of future advice and (3) open the discussion on the recommended regulatory strategy;
- EMA dedicated contact point who will coordinate the support offered throughout the scheme
- Scientific advice on the overall development plans, at major development milestones and on key issues, with possibility to involve additional stakeholders (e.g. health technology assessment (HTA) bodies and patients).
- Confirmation of the potential for accelerated assessment at the time of an application for marketing authorisation.

The scheme enables early proactive, continuous and strengthened regulatory dialogue between the applicant and the EU regulatory network, ensuring generation of a robust data packages designed to address MAA requirements. This will also raise awareness of applicants towards the use of existing tools (e.g. parallel EMA/HTA advice, conditional marketing authorisation...) relevant to their development programme.

Overall, the intensive guidance is expected to lead to more efficient medicines development and high quality marketing authorisation applications thus allowing for review within an accelerated timeframe to ensure authorisations meeting high standards of quality that will facilitate patients access to these promising medicines in the shortest possible timeframe.

2. What are the eligibility criteria for PRIME?

The PRIME scheme is limited to medicines under development which are not authorised in the EU and for which the applicant intends to apply for an initial MAA through the centralised procedure.

The eligibility criteria for PRIME are identical to EMA's accelerated assessment criteria, and target medicinal products of **major public health interest** and in particular from the viewpoint of therapeutic innovation.

Products eligible to PRIME support shall:

- Target conditions where there is an **unmet medical need**, i.e. for which there exists no satisfactory method of diagnosis, prevention or treatment in the Community or, even if such a method exists, in relation to which the medicinal product concerned will be of major therapeutic advantage to those affected;
- Demonstrate the **potential to address the unmet medical need** for maintaining and improving the health of the Community, for example, by introducing new methods of therapy or improving existing ones.

The available data should support the claim that the product has the potential to **bring a major therapeutic advantage to patients** in a given indication, through a clinically meaningful improvement of efficacy, such as having an impact on the prevention, onset and duration of the condition, or improving the morbidity or mortality of the disease.

3. At which phase of development can I apply for PRIME ?

Rev. May 2018

Any sponsor engaged in the exploratory clinical trial phase of development can submit a request to enter the PRIME scheme, based on the availability of preliminary clinical evidence in patients to demonstrate the promising activity of the medicinal product and its potential to address to a significant extent an unmet medical need (**proof of concept**).

In exceptional cases, applicants from the academic sector¹ and micro-, small- and medium-sized-enterprises (SME) may submit an eligibility request at an earlier stage of development if

- compelling nonclinical data in a relevant model provide early evidence of promising activity (**proof of principle**) and
- first in man studies indicate adequate exposure for the desired pharmacotherapeutic effects and tolerability.

SMEs should register with the Agency's SME office in advance of submitting an eligibility request.

Applicants who consider they meet the definition of academic sector should contact the Agency prior to submitting an eligibility request.

In the case where a product is already advanced in its development programme (e.g. pivotal trial ongoing and for which scientific advice has been received), the applicant will require to elaborate on the remaining development and post-authorisation activities for which PRIME would bring benefits.

¹ Applicant established in the EEA and fulfilling the definition of public or private higher education establishments awarding academic degrees, public or private non-profit research organisations whose primary mission is to pursue research, or international European interest organisations as set out in Commission Regulation (EU) No 1290/2013 of 11 December 2013. Applicants should not be financed or managed by private profit organisations in the pharmaceutical sector ("PPO"), nor should have they concluded any operating agreements with any PPO concerning their sponsorship or participation to the specific research project for which a fee exemption is sought for scientific advice under the PRIME scheme.

PRIME is not the right support tool for you if:

- You are already in the MAA pre-submission phase (i.e. you have submitted a letter of intent for a MAA). In this case, you should consider alternative tools (e.g. pre-submission meeting request, request for accelerated assessment).
- You are seeking support for development in a new indication for an already authorised product for which you are the marketing authorisation holder. In this case, you should consider alternative tools (e.g. scientific advice, pre-submission meeting with EMA and rapporteur).

4. How can I apply? *Rev. May 2018*

You should submit a request for eligibility to PRIME via Eudralink² to prime@ema.europa.eu, using the

- Pre-submission request form (selecting 'Human Medicinal Product', 'Eligibility' and then 'PRIME'),
- the Applicant's justification template (this should be submitted in MS Word format),
- Literature references cited in the justification (this should be appended in a zip file).

in accordance with submission deadlines, all of which are published on [our website](#).

There is no fee payable for submission of a request to enter the PRIME scheme.

Your request should be duly substantiated and justify the expectation that the medicinal product is of major public health interest particularly from the point of view of therapeutic innovation.

The justification should be presented as a short but comprehensive document (not more than 30 pages in length), using the template provided.

When preparing the justification, you should consider aspects as detailed in the CHMP document entitled [Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority Medicines \(PRIME\)](#) and its Annex 1.

Information included in the application form will also be used to confirm eligibility to the centralised procedure should your product be granted eligibility to PRIME (see also question 7. What happens once my product is granted eligibility to PRIME?).

5. How will my request for eligibility to PRIME be reviewed? *Rev. May 2018*

Once EMA has received your request, the Agency will confirm whether it is within the scope of the scheme (see question 3) and that the format and content is adequate to support the review of the request.

If deemed acceptable, one Scientific Advice Working Party (SAWP) reviewer and one EMA scientific officer will be appointed. You will be informed of the start of the procedure.

Review of PRIME eligibility requests will be conducted through the SAWP. The reports will be forwarded for comments to the SAWP and CHMP, prior to final adoption. If you develop an advanced therapy medicinal products, a CAT reviewer will also be appointed and the CAT will provide their recommendation to the CHMP.

² Applicants without a EudraLink account are invited to complete the [EudraLink Account Request Form](#) and submit it to Eudralink@ema.europa.eu.

The CHMP will aim to have outcomes adopted **within 40 days of the start of the procedure**. The submission deadlines and procedural timetables are published on the [EMA website](#) as a standard calendar.

After adoption by the CHMP, you will receive a letter explaining the outcome of the evaluation with the reasons for acceptance or rejection to the scheme. There is the possibility to contact the Agency should further clarification on the reasons for acceptance or rejection be needed. Reports prepared to support the final outcome will not be shared with the applicant.

6. Will the outcome of the review of PRIME eligibility requests be made public? *Rev. May 2018*

Yes, the outcome adopted by the CHMP will be made public. After each CHMP meeting, an overview of the number of recommendations adopted will be published in the CHMP monthly report, including:

- the type of product (chemical, biological or advanced therapy),
- the intended indication,
- the type of data supporting the eligibility request and,
- the type of applicant (SMEs, applicants from the academic sector or others).

For products that are deemed eligible to PRIME, the name of the active substance/INN will also be made public, whilst it will not be published in case of negative outcome.

A [list of products granted eligibility to PRIME](#) is also published and updated on a monthly basis.

Products are removed from this list when a marketing authorisation application is submitted or if a product is withdrawn from the scheme if emerging data show that the eligibility criteria are no longer met.

In case of a subsequent centralised marketing authorisation, eligibility to the PRIME scheme granted by the CHMP will be reflected in the [European Public Assessment Report](#).

7. What happens once my product is granted eligibility to PRIME? *Rev. May 2018*

Confirmation of eligibility to the centralised procedure

When access to the scheme is recommended by the CHMP, you will also receive that same month confirmation of eligibility to the centralised procedure, which will be based on information provided in the PRIME eligibility request form.

Appointment of the Rapporteur

The appointment of the CHMP rapporteur will also be initiated (unless you are an SME or applicant from the academic sector and applied to enter the scheme based on data showing proof of principle, see below).

For advanced-therapy medicinal products (ATMP), a CAT rapporteur and a CHMP co-ordinator will be appointed.

The appointment procedure will be conducted in line with the [Procedural Advice on CHMP/CAT/PRAC Rapporteur/Co-Rapporteur appointment principles, objective criteria and methodology in accordance with Article 62 \(1\) of Regulation \(EC\) No 726/2004](#).

The appointment procedure takes one month. You will be notified about the outcome after the CHMP meeting subsequent to the confirmation of eligibility to PRIME scheme.

CHMP co-rapporteur and PRAC rapporteur appointment will not occur until you submit a letter of intent (**approximately 6-7 months prior to submission of MAA**).

For SMEs or applicants from the academic sector who enter the scheme based on data showing **proof of principle**, the appointment of the rapporteur will occur once they have generated data confirming eligibility at **proof of concept stage**. You will be required to submit relevant data and justification as the product development reaches this stage.

EMA dedicated contact point

You will also benefit from a dedicated EMA contact point during the development, who will coordinate the support offered throughout the scheme. Name and details will be included in the eligibility outcome letter.

EMA will further support the development through guidance on regulatory pathways, and where relevant, raise awareness of the use of regulatory/legislative tools (e.g. conditional marketing authorisation, marketing authorisation under exceptional circumstances) or other initiatives in order to facilitate timely access to patients.

Kick-off meeting

The EMA contact point will liaise with you to organise a kick-off meeting as soon as possible after entering into the scheme with

- CHMP rapporteur,
- relevant experts from the EU network (particularly from PDCO, COMP, PRAC, SAWP and CAT in case of ATMP) and
- relevant EMA staff.

The objective of this meeting is to facilitate the initial interaction between the applicant and the multi-disciplinary assessment team of experts and EMA. While the participants will not engage into detailed scientific and technical discussions around the identified topics, during the kick-off meeting, the aim is to agree on the next steps on how best to address any identified issues or to identify potential additional issues. In the meeting, you will present the development programme and regulatory strategy for the product. You will receive recommendations on interactions through relevant regulatory procedures (e.g. adequate timepoints to submit request for scientific advice, paediatric investigation plan). In addition, regulatory aspects can also be discussed during this meeting. The kick-off meeting may be an opportunity for early dialogue between applicants and the EMA/PDCO regarding the strategy for the paediatric development programme of the medicine, in advance of a PIP application (that can otherwise take place during [early paediatric interaction meetings](#)).

Further details are provided in the [European Medicines Agency Guidance on interactions in the context of PRIME](#).

Scientific advice

Scientific guidance will be provided in the context of scientific advice procedures, where you will be able to receive broad advice on your development plan as well as on major issues or specific key topics for the marketing authorisation application.

Two coordinators from SAWP will be appointed to each procedure, in line with current practice. One of these SAWP coordinators will be appointed through each iterative scientific advice request submitted:

this continuity is expected to facilitate sharing of knowledge from development to life-cycle and the preparation of SAWP/CHMP advice. Wherever possible, this SAWP coordinator will be chosen from the same delegation as the CHMP rapporteur.

Where relevant, other committees (e.g. CAT, COMP, PDCO) will be involved in the preparation of the final advice letters. Furthermore, applicants will be encouraged to request parallel EMA/HTA advice.

If you are an SME or an applicant from the academic sector, you may also request fee reduction on scientific advice requests related to a product within the PRIME scheme, upon case-by-case decisions. This can be discussed with your EMA dedicated contact point.

Regular updates

After the kick-off meeting, the Applicant should keep the EMA dedicated contact point informed of submission of procedures to the Agency. In case the applicant identifies a topic warranting further discussion with regulators, they should contact the EMA who will advise on the suitable way to address the matter. Where appropriate, the Agency can support interactions with the CHMP/CAT Rapporteur (e.g. ad hoc teleconferences) with a view to resolve minor issues or for the applicant to provide updates on their development. Further details are provided in the [European Medicines Agency Guidance on interactions in the context of PRIME](#).

Accelerated assessment

Medicinal products that have been granted PRIME support are expected to benefit from the accelerated assessment procedure, although this will have to be formally confirmed 2-3 months before submission of the application for marketing authorisation (see guidance on [accelerated assessment](#)).

8. Will support from PRIME be withdrawn if the data emerging during development no longer support the criteria?

Development progress of products successfully entering the scheme will be monitored on a regular basis as part of the scientific advice procedures. Based on the data presented in the scientific advice requests, the SAWP and CHMP will, in the scientific advice letter:

- Advise the applicants on the next milestone/key points for which scientific advice should be requested.
- For products that entered the scheme in early development stages, advise whether the data support proof of concept and enable access to incentives provided by the scheme in later phases of development (i.e. CHMP rapporteur appointment).

In case no scientific advice requests are submitted in a period of a year, applicants would be asked to provide the EMA contact point with a progress report on development.

Over the course of drug development, it can be expected that some products granted PRIME support will no longer meet the eligibility criteria of major public health interest as defined in Section 3 of CHMP document entitled [Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority MEdicines \(PRIME\)](#).

In these situations, the applicant/sponsor will be contacted by EMA and requested to provide a justification whether the criteria for eligibility to PRIME are still met for review and assessment by the SAWP/CHMP.

PRIME support may be withdrawn if emerging data were to show that the criteria are no longer met. However, this should not impact on the eligibility of the product to the centralised procedure.

Furthermore, you should inform your EMA contact point if you no longer intend to pursue the development of an eligible PRIME medicine.

9. What happens if my product is not granted eligibility to PRIME? *Rev. May 2018*

In view of the proposed eligibility criteria, while many new medicinal products add value to the therapeutic armamentarium by providing alternatives and incremental benefits over established products, they may not necessarily qualify for eligibility to PRIME. However, this should not be seen as a negative view of the regulators on the merit of the product and on any development plans put forward so far.

Applicants not eligible to PRIME are still encouraged to engage with scientific advice in order to obtain the CHMP views on their development plans.

Furthermore, applicants may submit a new request if new clinical evidence is obtained that demonstrates the product has potential to be of major public health interest. Different SAWP reviewer and EMA scientific officer will be appointed to review such new request.

See also Question 10 below.

10. Can I still request accelerated assessment if my product is not part of PRIME?

Yes, applicants not applying for, or not qualifying for PRIME support, will still be able to request [accelerated assessment](#) prior to filing provided that the criteria are met.

11. What are other regulatory tools and scientific support available to developers? *Rev. May 2018*

Other tools supporting early access to medicines include conditional marketing authorisation, accelerated assessment and compassionate use. These are available to applicants, irrespective of their eligibility to PRIME scheme. Further information, including a comparative overview of these tools is included [here](#).

EMA also offers a range of advisory services to companies working in research and development of medicines, including [scientific advice and protocol assistance](#), [parallel consultation with regulators and health technology assessment bodies](#), the [small and medium-sized enterprise office](#), and the [Innovation Task Force \(ITF\)](#) and [early paediatric interaction meetings](#).

12. What information is exchanged between the EMA and the US Food and Drug administration on the EU PRIME scheme and US Breakthrough Therapy designation programme? *New. May 2018*

PRIME and the US breakthrough therapy designation share the same objective (timely patient access to innovative medicines) but have a different legal basis, hence comparison and harmonization is difficult.

In late 2016, as part of the confidentiality arrangements, FDA and EMA began regular exchange of information and meetings regarding breakthrough therapy designation and PRIME eligibility requests,

focusing on high level topics and comparing general experience and program implementation challenges.

In this context, FDA and EMA track submitted requests for PRIME and breakthrough therapy designations and compare final review outcomes, including specific reasons for a designation request denial.

These meetings facilitate increased awareness of FDA/EMA dually designated products and stimulate early dialogue by therapeutic area experts in both regions on an ad hoc basis within the existing clusters, or in the context of Parallel Scientific Advice (PSA) program via a formal meeting.

The agencies do not routinely share scientific and regulatory reviews regarding dually designated product development programs or marketing applications, unless a topic of specific interest has been defined by the agencies' subject matter expert teams or sponsors.

When requesting breakthrough therapy designation or eligibility to PRIME, sponsors are encouraged to inform the agency whether they have submitted a request for designation or eligibility to the other agency and the outcome of this request.

For successful planning of global development and clinical studies, both agencies encourage sponsors to contact FDA and EMA on a dually designated product's development program and seek joint advice under the PSA program. Sponsors wishing to nominate a product for a PSA procedure should address one single "Request for PSA" letter to both emainternational@ema.europa.eu at EMA and OC-OIP-Europe@fda.hhs.gov at FDA.

Annexe 5 : Conseils aux entreprises envisageant l'approche *Adaptive pathway* (version en juin 2019)(50)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 August 2016
EMA/527726/2016
European Medicines Agency

Guidance for companies considering the adaptive pathways approach

1. Summary:

Adaptive pathways seeks to balance timely access for patients who are likely to benefit most from the medicine with the need to provide adequate evolving information on the benefits and risks of the medicine itself. The adaptive pathways concept is not meant to be applicable to all medicines, but only to medicines that are likely to offer help for a patient population with an unmet medical need, and where the criteria for adaptive pathways apply.

As for any medicine, a marketing authorisation will only be granted if the balance of benefits and risks for a defined patient population is found to be positive; the same principles and legal tools apply as for any other new medicine.

Adaptive pathways can be defined as a prospectively planned, iterative approach to bringing medicines to market. The iterative development plan will initially target the development to a well-defined group of patients that is likely to benefit most from the treatment. This is followed by iterative phases of evidence gathering and progressive licensing adaptations, concerning both the authorised indication and the potential further therapeutic uses of the medicine, to expand its use to a wider patient population as more data become available.

Following the conclusion of a pilot, which ran from March 2014 to July 2016, and the publication of the final report, the EMA will continue to accept proposals fulfilling the Adaptive pathways criteria within the framework of the EMA's parallel advice with health technology assessment (HTA) bodies (parallel HTA/SA procedure).

The design of a development plan fulfilling adaptive criteria has a greater degree of complexity, as it may encompass several indications, different subpopulations, and the design of protocols for data acquisition in the pre and post authorisation phases.

The EMA and HTA bodies will offer additional support to these development programmes by granting to a company the opportunity of an additional presubmission meeting (two for SMEs) to the one already foreseen in the parallel HTA/SA procedure.

These meetings will offer companies the opportunity to informally discuss the possible options and preliminary ideas before investing resources in the detailed drafting of the protocols that will be the subject of the advice.

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 Facsimile +44 (0)20 3660 5555
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2016. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

To allow time for the finalisation of the advice request, a timeframe of a **maximum of 6 months** between the initial discussion and the submission of the advice request is strongly encouraged.

This document describes the minimum elements that should be present in a proposal qualifying for Adaptive Pathways.

2. Content of the proposal

As adaptive pathways is a concept, not a procedure, the content of the proposal is important to determine whether the additional presubmission meetings outlined in this Guidance can be granted.

Adaptive pathways is based on three principles:

1. **Iterative development.** This is either:
 - a. staggered approval from an initial restricted patient population in which the benefit outweighs the risk, to increasingly wider populations (expansion of the indication); or
 - b. confirmation of the benefit/risk balance of a product authorised under Conditional Marketing Authorisation with early or surrogate endpoints.
2. Gathering of evidence through **real-world data to supplement clinical trial data**
3. Involvement of **patients and health technology assessment (HTA)** bodies in the discussion of the product development program.

Each of the three elements should be present. If not, other existing EMA processes are better suited to assist the applicant. Reference is made to the flowchart in the next page.

Examples of how proposals submitted during the AP pilot have met the above criteria are:

Iteration:

Proposals considered expansion of the indication (to either less severe patients or other indications), confirmation of the benefit/risk balance after an initial Conditional Marketing Authorisation (CMA), and approval based on early/surrogate endpoints.

The proposed MA route does not need to be specified at this stage of the discussions, nevertheless proactive use of Conditional Marketing Authorisation (CMA) is encouraged to allow prospective planning of confirmatory studies, thus avoiding last-minute discussions and increasing the chance to design feasible post-authorisation studies that meet the accrual target.

Real World Data:

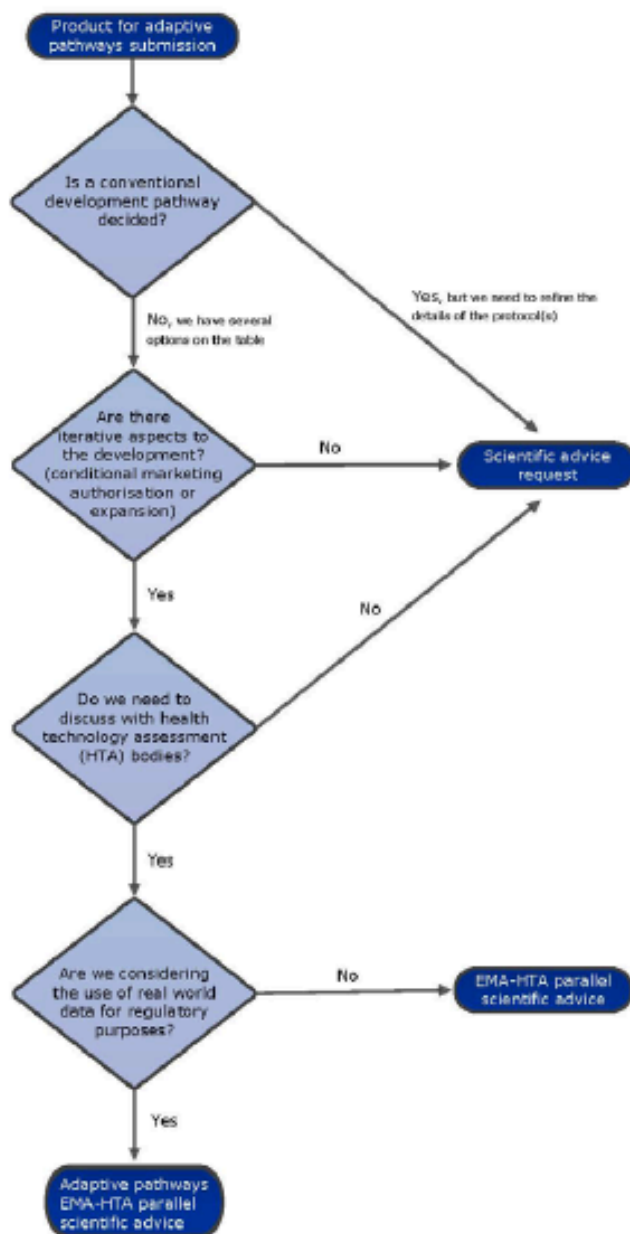
The following are examples of what was submitted in the pilot with respect to RWD use to support clinical trials:

- Use of existing disease registries to identify natural history of the disease, current Standard of care, resource utilisation, adherence to treatment.
- Single arm studies for rare diseases compared with outcomes inferred from disease registries
- Open label salvage studies in patients with no therapeutic options remaining, with the purpose of obtaining an expansion of the indication;
- Collection of efficacy and safety data from early access/compassionate use programs to supplement RCTs in small populations;
- Post-authorisation drug registries for effectiveness, long-term outcomes, drug utilisation, PROs, time to treatment failure, diagnosis confirmation
- Linking drug registries to risk-sharing schemes for reimbursement (pay per performance, annuity payments...)

Flowchart:

The following flowchart may assist Companies in determining whether a product is suitable for the Adaptive Pathways discussions:

Product eligibility for adaptive pathways



- Expansion of the indication based on a mixture of disease registries and compassionate use data (for rare, severe diseases, where RCT data were available for less severe forms of the disease);
- Post authorisation studies to investigate biomarker (or other subpopulation selection criterion) status of an all-comer population;
- Investigation of non-serological outcomes for vaccines.

The applicants are invited to discuss different scenarios which include checkpoints along the development programme. In case a stronger benefit/risk ratio emerges, this may allow modifications of the development plan to include more RWD, or an early termination of the trials on the basis of surrogate endpoints. The reverse may also apply.

Patient and HTA involvement:

These aspects should be discussed if the development plan presents aspects that may require patient input as of their acceptability, or there is a risk that the use of surrogate endpoints, or a conditional Marketing authorisation, may undermine the demonstration of the value proposition of the product.

Examples of issues requiring patient and HTA input are:

- Are surrogate/early endpoints acceptable?
- How do they relate to "hard" clinical endpoints?
- What QoL/ADL data and scales are needed?
- Does a Patient Reported Outcome (PROs) need to be developed?
- risk management and prescription control discussions
- Can existing disease registries be used for SoC, disease progression, indirect analysis of comparators and outcomes, off-label use.
- Development of co-diagnostics for subpopulation identification
- Proposals or models for risk sharing/pay-per-performance schemes, annuity payments
- Design of post-approval studies for dual regulatory/HTA purpose
- Validity of data acquired in other countries
- Discussion on the possibility of annuity payments for one-off treatments, with the aim to reduce the budget impact; and the possibility of linking registries to reimbursement and the feasibility of adaptive pricing upon demonstration of longer-term effectiveness.

The value proposition strategy should identify how the product can add value compared to existing options, for example, by addressing an unmet need or high healthcare burden. Simply providing evidenced statements regarding need, burden of disease or shortcomings or costs of existing treatments is not likely to be sufficient to support the discussion. The shortcomings of currently available treatment options are not a valid value proposition: the Company will need to specify how they plan to show that the intervention is positioned compared to currently available options. Reduction in health care resource use is a valid part of a value proposition and the approach to demonstrate expected savings through the use of the intervention may be discussed. To develop the final advice request it may be advisable for companies to consult with health-outcomes specialists or health economists in addition to the usual clinical considerations. This will ensure the development strategy collects the necessary evidence.

3. Application process

3.1. Pre-notification phase

There is no submission form for the adaptive pathways. Later on, a letter of intent will be required for the submission of the advice request according to the guidance for parallel SA/HTA advice. Companies are invited to contact EMA (adaptivepathways@ema.europa.eu) to discuss the draft content and suitability of their request to be considered for the granting of an additional presubmission meeting.

In this initial contact, which can consist of a telephone call or an email, the main elements of the proposal that meet the criteria above (iteration, RWD and HTA/patient interaction) should be outlined: it is not necessary to present a finalised document at this stage.

The applicant should pre-notify the EMA with their indicative timings for the adaptive pathways and the subsequent parallel HTA/SA advice submissions in order to secure an available slot for the face to face meeting of the SA/HTA parallel advice. Please note that the submission of the advice request should take place within 6 months of the Adaptive pathways presubmission discussion.

The EMA will share the outline of the proposal with the stakeholders designated by the Applicant, to confirm in principle their interest and availability for involvement.

It is up to the applicant to indicate at this stage which HTAs and other stakeholders they would like to involve, and to make contact with them. The type of stakeholders will depend on the issues at stake. They would normally be HTA bodies, but in specific cases they may be other regulatory authorities, or decision makers competent for the specific issues under discussion. The EMA can also assist in providing information on the contact points within the HTAs.

The EMA will identify patient representatives for the discussion through the patient network¹. The Company can involve patients and health care professionals in the discussions in a similar way to the Scientific Advice process.

If the feedback provided at this stage is that product is not considered to fit the Adaptive pathways concept, the process for either an SA/HTA advice or a Scientific Advice should be followed², according to the flowchart.

Fee

A fee is not required. The payment of a fee will be needed with the submission of the SA HTA request, according to the guidance³.

3.2. Acceptance in Adaptive pathways

Acceptance in adaptive pathways means that one (two for SME) preparatory presubmission meeting will be granted in addition to the HTA SA process, in order to discuss early proposals of potential development plans, before the package for an advice request is developed.

Acceptance will be confirmed in writing to the Company after the EMA has deemed the content of the proposal fulfils the adaptive criteria, and has consulted the stakeholders designated by the Applicant to gauge their interest to discuss the proposal with the Company and to participate to the additional presubmission teleconference. Stakeholders may also choose to participate as observers.

3.3. Submission of the documentation for the teleconference

Once the confirmation of acceptance is received from the EMA, a Powerpoint (not PDF) presentation should be prepared which will form the basis of the discussion at the meeting with regulators, HTAs and patients:

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500018013.pdf

² http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9

³ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/03/WC500203944.pdf

- outline the issues for discussion. It is helpful to indicate to which stakeholders the questions are addressed to.
- Include a Gantt chart indicating studies, registries and timing of foreseen regulatory and HTA interactions.
- The slides must be numbered as many participants will attend via teleconference
- The slides should concentrate on the questions, other information on the product can be provided in the background document.

A short (5-10 pages) background accompanying document should also be submitted, to provide further information on the principles supporting the approach outlined in the presentation (e.g. information on the product and the disease, type of studies foreseen and their purpose to support decision making, proposed endpoints, discussion on the pros and cons of the different possible options..).

The company may also submit a draft presentation for preliminary comments from EMA.

The company should indicate at least three dates for the proposed teleconference. To allow participants to prepare, **the teleconference cannot take place earlier than 4 weeks after the submission of the final presentation.**

3.4. Additional presubmission Teleconference

The company is reminded that this teleconference is not a substitute of Scientific Advice: its aim is not to discuss data, but it is a non-committal meeting to informally explore the alternative development routes that could be pursued, and clarify the options *prior* to the drafting of a protocol and proposal for submission of a parallel SA/HTA request.

This interaction could be compared to a flexible form of presubmission meeting, where input is given to the finalisation of an HTA/SA request that will follow in the future, without the constraint of a submission date in the immediate future.

The duration is determined at the time of submission of the presentation, and is based on the issues at stake, varying between 1.5 and 2.5 hours. Two teleconferences may be granted to SMEs, if requested.

The Company is requested to send minutes of the discussion, as a record, one week after the discussion. These will not be commented upon, as the intent of the meeting is to provide elements to be considered for the finalisation of a future Scientific Advice request.

3.5. Submission of HTA SA parallel advice

Within 6 months of the additional presubmission, the submission of an advice request is normally expected, following the current guidance⁴. In most cases this would be a parallel SA/HTA advice, however, following the teleconference, the company may decide that a Scientific Advice, a Qualification, or a parallel EMA/FDA advice are the more appropriate routes to pursue.

4

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9

Annexe 6 : Formulaire de demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative (version 05 de l'ANSM, février 2019)

DEMANDE D'ATU NOMINATIVE

PDTAUT_FOR038 V.05

Document à faxer à l'ANSM, au 01 55 87 36 12

Patient				
NOM (2 prem. lettres)	PRENOM (2 prem. lettres)	Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Date de naissance (JJ/MM/AAAA)	Poids (en kg)
<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>

Médicament (NOM ou DCI, dosage, forme pharmaceutique)	
<input type="text"/>	
Posologie	Durée de traitement
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Indication pour laquelle est demandée l'ATU
<input type="text"/>

- J'atteste que le patient ne peut pas être inclus dans un essai clinique en cours.
- Le médicament figure dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM et le patient ne peut être traité dans le cadre de l'ATU de cohorte si elle existe :
 - J'atteste que la prescription répond aux critères d'octroi d'une ATU nominative pour ce médicament, tels que mentionnés dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande.
 - La présente prescription ne répond pas à au moins un des critères d'octroi ou il n'existe aucun critère d'octroi mentionné dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande. Dans ce cas, justifier la demande ci-dessous.
 - Le médicament ne figure pas dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM : veuillez justifier la demande** ci-dessous

**Justification de la demande (pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, données bibliographiques ...) Joignez toutes pièces utiles et le motif de refus de l'ATU de cohorte, le cas échéant.

<input type="text"/>

En cas de renouvellement, les informations supplémentaires suivantes sont demandées :

Données relatives à l'efficacité du traitement instauré
<input type="text"/>

Des effets indésirables ont-ils été observés ? oui* non

* si oui, précisez (nature, intensité, durée...)

<input type="text"/>

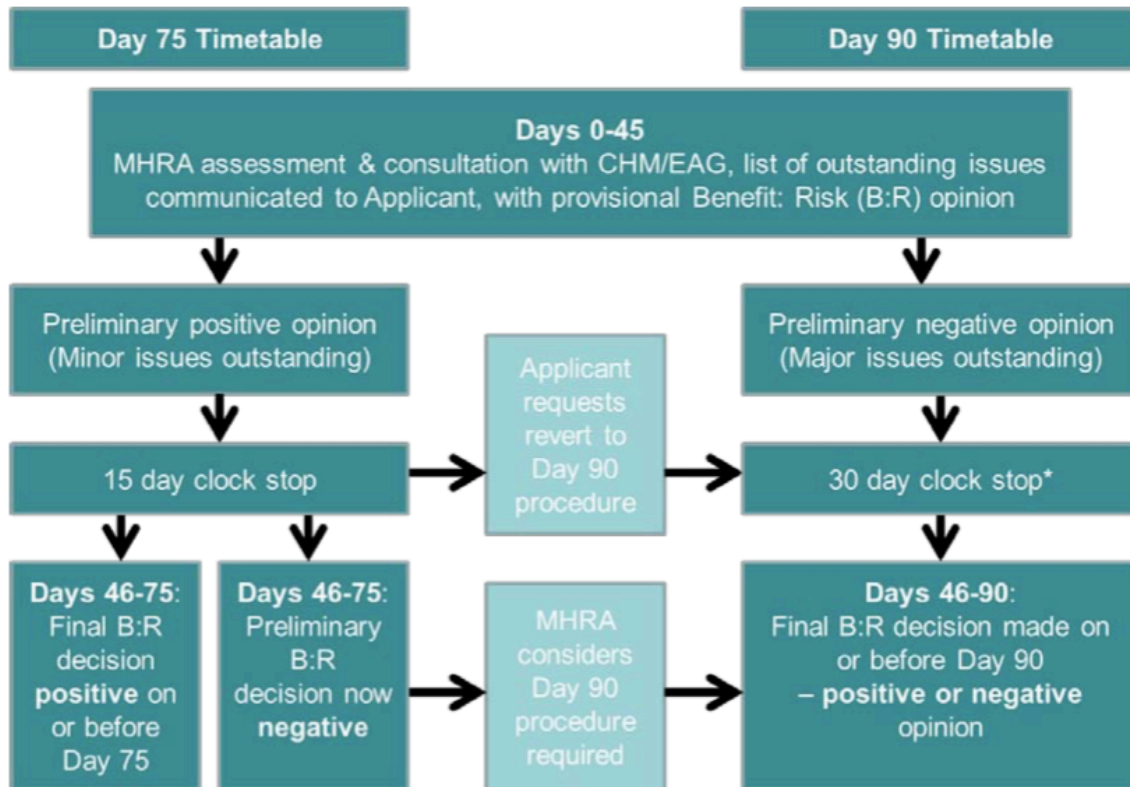
*Si oui, vous devez déclarer cet effet indésirable sur le site www.signalement-sante.gouv.fr (ou directement auprès de votre CRPV), ou selon les modalités du protocole d'utilisation thérapeutique, s'il existe.

Partie réservée au médecin prescripteur		Partie réservée au pharmacien de l'établissement de Santé	
NOM	Service	NOM	Date, signature et cachet
RPPS	Date, signature et cachet	Tél	
Tél		Fax	
Fax		Email	
Email		<input type="checkbox"/> Initiation	
		<input type="checkbox"/> Renouvellement N° ATU précédente	<input type="text"/>

Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.

Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, veille à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations relatives le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Annexe 7 : Calendrier de l'évaluation d'une procédure EAMS (80)



*in exceptional circumstances, the Applicant can request additional 30 days (30+30)

BIBLIOGRAPHIE

1. Recherche et développement | LEEM [Internet]. [cited 2019 Jan 23]. Available from: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
2. Orphan Designation Overview | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2020 Mar 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
3. History of EMA | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2019 Jan 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>
4. Authorisation of medicines | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2019 Jan 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>
5. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins [Internet]. OJ L, 32000R0141 Jan 22, 2000. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj/fra>
6. Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, Gowda A, Zomorodi B. An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states. *Intractable Rare Dis Res.* 2016 Nov;5(4):244–54.
7. Parlement Européen. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. 311, 32001L0083 Nov 28, 2001. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>
8. Parlement Européen. Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32004R0726 Apr 30, 2004. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/eng>
9. La production pharmaceutique c'est quoi ? | LEEM [Internet]. [cited 2020 Mar 18]. Available from: <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi>
10. ICH Official web site | ICH [Internet]. [cited 2020 Mar 18]. Available from: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
11. Le développement d'un médicament | PIERRE FABRE [Internet]. [cited 2019 Mar 6]. Available from: <https://www.pierre-fabre.com/fr/le-developpement-dun-medicament>
12. Bonnes pratiques de laboratoire | ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Mar 6]. Available from: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/\(offset\)/4](https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/(offset)/4)
13. Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques.
14. Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n°1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32006R1901 Dec 27, 2006. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj/eng>
15. Règlement (CE) N°1902/2006 du parlement européen et du conseil du 20 décembre 2006 modifiant le règlement (CE) n°1901/2006 relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32006R1902>

16. Paediatric investigation plans | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2020 Mar 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>
17. ICH Guideline_E6_R2_Addendum.pdf [Internet]. [cited 2020 Mar 18]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
18. L'AMM et le parcours du médicament | ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Jun 16]. Available from: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0)
19. Demandes d'autorisation de mise sur le marché | EUPATI [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 16]. Available from: <https://www.eupati.eu/fr/affaires-reglementaires/demandes-dautorisation-de-mise-sur-le-marche/>
20. Autorisation de mise sur le marché de Médicaments à Usage Humain - Avis aux demandeurs | ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et autres produits de santé [Internet]. [cited 2019 Jun 16]. Available from: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf
21. Médicament : autorisation de mise sur le marché (AMM) | AVIESAN [Internet]. [cited 2019 Jun 16]. Available from: <https://aviesan.fr/aviesan/accueil/menu-header/vademecum-reglementaire/medicament-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
22. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.
23. Bere N, Mavris M. The European Medicines Agency | European Medicines Agency. 2017;40.
24. Presentation - How European Medicines Agency works healthcare professionals_en | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 9]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-how-european-medicines-agency-works-healthcare-professionals_en.pdf
25. Presentation European Medicines Agency_en | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2020 Jun 1]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-european-medicines-agency_en.pdf
26. Autorisation de mise sur le marché | EUPATI [Internet]. EUPATI. 2015 [cited 2019 Mar 5]. Available from: <https://www.eupati.eu/fr/affaires-reglementaires/autorisation-de-mise-sur-le-marche/>
27. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 136, 32004L0027 Apr 30, 2004. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/27/oj/fra>
28. Marketing Authorisation Routes in the EU | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Mar 25]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/module-01-presentation-introduction-eu-regulatory-network-transparency-trust-reliance_en.pdf
29. European Commission. Authorisation procedures - The centralised procedure | European Medicines Agency [Internet]. Public Health - European Commission. 2016 [cited 2020 Mar 18]. Available from: https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised_en
30. Scholz N, European Parliament, Directorate-General for Parliamentary Research Services. Produits pharmaceutiques dans l'Union européenne: le cadre légal des médicaments à

- usage humain : analyse approfondie. [Internet]. Luxembourg: Publications Office; 2015 [cited 2019 Mar 25]. Available from: <http://bookshop.europa.eu/uri?target=EUB:NOTICE:QA0115230:FR:HTML>
31. Procédures d'autorisation des médicaments | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cited 2019 Mar 20]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/proc%C3%A9dures-d%E2%80%99autorisation-des-m%C3%A9dicaments>
 32. Notice to applicants_Procedures for Marketing Authorisation_vol2a_chap2_2007-02.pdf [Internet]. [cited 2019 Mar 20]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf
 33. Bachmann DrP. MRP and DPC - Step by step instructions how to apply and how the procedures are conducted. 2013 May 6;
 34. CMDh press release - September 2019 | HMA.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 20]. Available from: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/cmdh_pressreleases/2019/09_2019_CMDh_press_release.pdf
 35. La définition des maladies rares | Fondation maladies rares [Internet]. [cited 2019 Jun 16]. Available from: <https://fondation-maladiesrares.org/les-maladies-rares/les-maladies-rares-bis/la-definition-des-maladies-rares/>
 36. Support for early access | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Jun 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/support-early-access>
 37. EMA. Accelerated assessment | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2019 Jun 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
 38. European Medicines Agency. Pre-authorisation guidance | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2020 Mar 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance>
 39. Règlement (CE) n°507/2006 de la Commission du 29 mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32006R0507 Nov 28, 2006. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/507/oj/fra>
 40. Conditional marketing authorisation | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2019 Jun 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
 41. Conditional Marketing Authorisation - 10 years Report-en | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf
 42. Règlement d'exécution (UE) n°198/2013 de la Commission du 7 mars 2013 relatif au choix du symbole désignant les médicaments à usage humain qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32013R0198 Mar 8, 2013. Available from: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2013/198/oj/fra
 43. Medicines under additional monitoring | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Oct 21]. Available from:

- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>
44. Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to article 14(8) of regulation (EC) N°726/2004.pdf [Internet]. [cited 2020 Mar 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-procedures-granting-marketing-authorisation-under-exceptional-circumstances-pursuant/2004_en.pdf
 45. Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use | European Medicines Agency. 2005;32.
 46. Compassionate use | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Jun 17]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
 47. EMA guidance_Applicants seeking access prime scheme | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-access-prime-scheme_en.pdf
 48. Enhanced early dialogue facilitate accelerated assessment priority medicines prime_en | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/enhanced-early-dialogue-facilitate-accelerated-assessment-priority-medicines-prime_en.pdf
 49. European Medicines Agency Guidance on interactions in the context of PRIME | European Medicines Agency.
 50. Guidance for companies considering the adaptive pathways approach | European Medicines Agency. :6.
 51. Scientific Advice Working Party | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2020 Mar 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/scientific-advice-working-party>
 52. 2018_Annual report european medicines agency_en | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2020 May 31]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2018-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf
 53. Prime_Two year overview | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-two-year-overview_en.pdf
 54. PRIME: priority medicines | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2019 Jun 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
 55. Adaptive pathways | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Jun 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways>
 56. AMM “fractionnées” : mise en danger des patients et capture de régulation - Pilule d’Or Prescrire 2016 [Internet]. [cited 2019 Jun 16]. Available from: https://www.prescrire.org/Docu/DownloadDocu/PDFs/PiluleOr2016_SantosQuintano.pdf
 57. Directive 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance.
 58. Règlement (UE) n°1027/2012 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant le règlement (CE) n°726/2004 en ce qui concerne la pharmacovigilance Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32012R1027 Nov 14, 2012. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/1027/oj/fra>

59. Évaluation des technologies de santé : définitions clés | EUPATI [Internet]. EUPATI. 2016 [cited 2020 Jun 14]. Available from: <https://www.eupati.eu/fr/evaluation-des-technologies-de-la-sante/evaluation-des-technologies-de-sante-definitions-cles/>
60. Adaptive pathways pilot - Final report_en | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/final-report-adaptive-pathways-pilot_en.pdf
61. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce | SENAT [Internet]. Senat.fr. 2018 [cited 2019 Jun 23]. Available from: http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569_mono.html
62. De Launet Q. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France - Persée [Internet]. [cited 2020 Mar 19]. Available from: https://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_2004_num_92_341_5596
63. Code de la santé publique - Article L5121-12. Code de la santé publique.
64. Code de la santé publique - Article R5121-71. Code de la santé publique.
65. Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) | VIDAL [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 23]. Available from: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id14188.htm#medicaments>
66. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? | ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et autres produits de santé [Internet]. [cited 2019 Jun 23]. Available from: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)
67. Code de la santé publique - Article D5121-32. Code de la santé publique.
68. Aurtorisation Temporaire d'Utilisation | OMEDIT Grand Est [Internet]. [cited 2019 Jun 24]. Available from: <http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/atu-0>
69. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) | DGOS, DGS [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cited 2019 Jun 24]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>
70. Code de la santé publique - Article L5124-13. Code de la santé publique.
71. Code de la santé publique - Article R5121-108. Code de la santé publique.
72. Code de la santé publique - Article R5121-68. Code de la santé publique.
73. Les nouvelles modalités de demandes des ATU nominatives entrent en application le 17 septembre 2018 - Point d'Information | ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et autres produits de santé [Internet]. [cited 2020 Mar 19]. Available from: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouvelles-modalites-de-demandes-des-ATU-nominatives-entrent-en-application-le-17-septembre-2018-Point-d-Information>
74. e-saturne : demande d'ATU nominative | ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et autres produits de santé [Internet]. [cited 2020 Mar 19]. Available from: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/(offset)/1)
75. 50th Promising Innovative Medicine (PIM) designation granted | MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [Internet]. GOV.UK. [cited 2019 Jun 24]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-grants-50th-promising-innovative-medicine-pim-designation>
76. Crabb N. The Early Access to Medicines Scheme (EAMS): Operational Guidance. gov.uk [Internet]. 2016 May 10 [cited 2019 Jun 24]; Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/520967/eam-operational-guidance.pdf

77. Apply for the early access to medicines scheme (EAMS) | MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Products [Internet]. GOV.UK. [cited 2019 Jun 24]. Available from: <https://www.gov.uk/guidance/apply-for-the-early-access-to-medicines-scheme-eams>
78. PIM designation_guidance | MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 25]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/375327/PIM_designation_guidance.pdf
79. EAMS_Process-jan16 | NICE Guidance.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/Who-we-are/Policies-and-procedures/eams-process-jan-16.pdf>
80. Guidance on applying for a scientific opinion including the pre-submission meeting | MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 25]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/375408/guidance_on_applying_for_a_scientific_opinion_including_the_pre-submission_meeting.pdf
81. Early Access Programs in Europe: Differences and Opportunities in Germany, France and the UK – Health Advances Blog [Internet]. [cited 2020 Jun 2]. Available from: <https://healthadvancesblog.com/2018/06/07/early-access-programs-in-europe-differences-and-opportunities-in-germany-france-and-the-uk/>
82. Conditional Marketing Authorisation - How early access to medicines has helped patients from 2006 to 2016 | European Medicines Agency. :1.
83. Gonsalves G, Zuckerman D. Commentary: Will 20th century patient safeguards be reversed in the 21st century? *BMJ*. 2015 Mar 25;350:h1500.
84. Eichler H-G, Pignatti F, Flamion B, Leufkens H, Breckenridge A. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Oct;7(10):818–26.
85. Mitka M. Oversight of Fast-Track Drug Approval by FDA Stuck in Low Gear, Critics Say. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1773–5.
86. Conditional marketing authorisation medicinal products human use falling_en_2006 | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 9]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf
87. Overview of the comments received on the Conditional marketing authorisation medicinal products regulation_en_2006.pdf_en.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 9]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/comments/overview-comments-received-guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-regulation_en_2006.pdf_en.pdf
88. Questions and answers following the initial experience of the Adaptive Licensing Pilot project | European Medicines Agency. :5.
89. Questions and answers: Orphan-designation application | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Oct 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/applying-designation/questions-answers-orphan-designation-application>
90. Lex Europa. Commission Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts 'similar medicinal product' and 'clinical superiority' [Internet]. OJ L, 32000R0847 Apr 28, 2000. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/847/oj/eng>

91. Public summary of opinion on orphan designation Acadesine for the treatment B-cell chronic lymphocytic leukemia | European Medicines Agency. :4.
92. Public summary of opinion on orphan designation 4-(4-([2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl)piperazin-1-yl)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamide for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia | European Medicines Agency. :6.
93. Response EMA conditional Approval - 2015 | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 9]. Available from: https://english.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20150930_ResponseEMAconditionalApproval.pdf
94. Banzi R, Gerardi C, Bertele V, Garattini S. Approvals of drugs with uncertain benefit–risk profiles in Europe. *Eur J Intern Med.* 2015 Oct;26(8):572–84.
95. Health technology assessment bodies | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2020 Mar 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/health-technology-assessment-bodies>
96. EUnetHTA | European Network for Health technology Assessment [Internet]. EUnetHTA. [cited 2020 Mar 19]. Available from: <https://eunetha.eu/about-eunetha/history-of-eunetha/>
97. Explanatory note general fees payable european medicines agency_1-april-2019 | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Sep 1]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/explanatory-note-general-fees-payable-european-medicines-agency-1-april-2019_en.pdf
98. Detailed information on unsuccessful CMAs - Annex 2 | European Medicines Agency. :7.
99. From laboratory to patient - the journey of a medicine assessed by EMA | European Medicines Agency. :26.
100. Laboratory patient journey centrally authorised medicine_en | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Sep 8]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf
101. Adaptive pathways workshop | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Oct 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/events/adaptive-pathways-workshop>
102. Stakeholder workshop on support to quality development in early access approaches, such as PRIME and Breakthrough Therapies | European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Oct 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/events/stakeholder-workshop-support-quality-development-early-access-approaches-such-prime-breakthrough>
103. Prezista - EPAR_Public assessment report_en | European Medicines Agency. :1.
104. Intelence - EPAR_Public assessment report_en | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Sep 8]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/intelence-epar-public-assessment-report_en.pdf
105. Yescarta - EPAR_Public assessment report_en | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Sep 8]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf
106. Kymriah - EPAR_Public assessment report_en | European Medicines Agency.pdf [Internet]. [cited 2019 Sep 8]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf
107. Helene C. SME Office annual report 2017. 2017;5.

108. Compassionate use - Medical need | FAMHP [Internet]. FAMHP. 2016 [cited 2019 Sep 15]. Available from: https://www.famhp.be/en/human_use/medicines/medicines/research_development/compassionate_use_medical_need
109. ATU - Réglementation | ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Sep 15]. Available from: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-Reglementation/\(offset\)/9](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-Reglementation/(offset)/9)
110. Accesso precoce e uso off-label | AIFA : Agenzia Italiana del Farmaco [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/accesso-precoce-uso-off-label>
111. 8ème Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) | CSIS [Internet]. Direction Générale des Entreprises (DGE). [cited 2019 Sep 15]. Available from: <https://www.entreprises.gouv.fr/dge/8eme-conseil-strategique-des-industries-de-sante-csis>
112. Early access to medicines scheme (EAMS): task group and principles | GOV.UK [Internet]. [cited 2019 Sep 15]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/early-access-to-medicines-scheme-eams-how-the-scheme-works/early-access-to-medicines-scheme-eams-task-group-and-principles>
113. Early Access to Medicines in Europe: Compassionate Use to Become a Reality | EURORDIS.pdf [Internet]. [cited 2019 Sep 15]. Available from: <http://download2.eurordis.org.s3.amazonaws.com/positionpapers/Compassionate%20Use%20Position%20Paper.pdf>
114. Dhanani A. Le système des ATU en France. :19.
115. Rapport d'activité de l'ANSM_2017 | ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.pdf [Internet]. [cited 2020 Mar 19]. Available from: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/87c97d5bef977831be05af840a2abd2c.pdf
116. Early Access Medicines Schemes (EAMS) - Review | GOV.UK.pdf [Internet]. [cited 2019 Sep 15]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/509612/eams-review.pdf
117. Early access to medicines scheme (EAMS): scientific opinions [Internet]. GOV.UK. [cited 2019 Oct 9]. Available from: <https://www.gov.uk/government/collections/early-access-to-medicines-scheme-eams-scientific-opinions>
118. ATU de cohorte en cours | ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Oct 9]. Available from: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/4](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/4)
119. ATU arrêtées | ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Oct 9]. Available from: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/\(offset\)/7](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/(offset)/7)
120. Notice to applicants_Volume 2B_Presentation and format of the dossier CTD_05-2008_en | EUROPEAN COMMISSION.pdf [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf
121. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων - Παρηγορητική χρήση | EOF [Internet]. [cited 2019 Sep 15]. Available from: <http://www.eof.gr/web/guest/compassionate>
122. Stein D, Soni M. Opportunities and Challenges for Real-World Data Collection. 2018;6.

123. German Medicinal Products Act - Services | BfArM [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://www.bfarm.de/EN/Service/GermanMedicinalProductsAct/amg-startseite.html>
124. Ordinance on Medicinal Products for Compassionate Use | BfArM. :7.
125. Arzneimittelgesetz - Bundesrecht konsolidiert, Fassung vom 12.10.2019 | RIS [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441>
126. Annex I UMN_AR_25_04_2014-2015-03-20-OK | FAMHP.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: https://www.famhp.be/sites/default/files/downloads/annex%20I%20UMN_AR_25_04_2014-2015-03-20-OK.PDF
127. Zakon o lijekovima [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/full/2013_06_76_1522.html
128. Compassionate use permits | DKMA [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/compassionate-use-permits/>
129. Lægemedelloven - Bekendtgørelse af lov om lægemidler - retsinformation.dk | DKMA [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://www.retsinformation.dk/Forms/r0710.aspx?id=198319>
130. Medicamentos de Uso Humano - Introduccion a medicamentos en situaciones especiales | AEMPS : Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/introduccion.htm>
131. MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL. 2009;10.
132. Medicinal Products Act | Riigi Teataja [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://www.riigiteataja.ee/en/eli/525112013005/consolide>
133. CUP/NPP raames kasutatavad ravimid | Ravimiamet [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://ravimiamet.ee/cupnpp-raames-kasutatavad-ravimid>
134. MEDICINES ACT 395/1987 | FIMEA [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: https://www.fimea.fi/documents/160140/765540/18580_Laakelaki_englanniksi_paivitetty_5_2011.pdf
135. How to apply for a special permit - fimea englanti | FIMEA [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: https://www.fimea.fi/web/en/pharmacies/special_permits/how_to_apply_for_a_special_permit
136. MEDICINES DECREE | FIMEA. :19.
137. Compassionate Use | EOF.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <http://www.eof.gr/assets/DYG3AGP86209.pdf>
138. Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica | AIFA. :3.
139. Decreto Ministeriale_7 Settembre 2017_0.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DM_7SETTEMBRE2017_0.pdf
140. Zāļu izplatīšanas un kvalitātes kontroles kārtība [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://likumi.lv/ta/en/en/id/159645-procedures-regarding-the-distribution-and-quality-control-of-medicinal-products>
141. Regeling Geneesmiddelenwet | Koninkrijksrelaties Ministerie van Binnenlandse Zaken en [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0022160/2019-01-01#Hoofdstuk3>

142. Koninkrijksrelaties M van BZ en. Geneesmiddelenwet | MEB [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0021505/2015-01-01>
143. Deliberação nº80/CD/2017 | INFARMED [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1879017/Delibera%ff%ff%ff%ffo_80_CD_2017.pdf/46985c5a-ac69-4bdd-83f2-f678ef5afca6
144. Autorização de Utilização Excepcional (AUE) | INFARMED [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial
145. Specific Therapeutic Programmes, State Institute for Drug Control | SUKL [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <http://www.sukl.eu/pharmaceutical-industry/specific-therapeutic-programmes?highlightWords=special+therapeutic>
146. Tratamente de ultima instanta | ANMDMR [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://www.anm.ro/medicamente-de-uz-uman/tratamente-de-ultima-instanta/>
147. ORDIN N°1018 din 3.09.2014.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: https://www.anm.ro/_/ORDINE/ORDIN%20%20%20Nr.%201018%20din%203.09.2014.pdf
148. Pahor B. MEDICINAL PRODUCTS ACT (ZZdr-2). :102.
149. Compassionate use of medicinal products | JAZMP [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://www.jazmp.si/en/human-medicines/clinical-trials-and-compassionate-use-of-medicinal-products/compassionate-use-of-medicinal-products/>
150. LVFS_2008-1 | MPA.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 12]. Available from: https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2008-1.pdf
151. Åkerman GCR. Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:3) om läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget; :8.
152. Compassionate Use Programme - Läkemedelsverket | MPA : Swedish Medical Products Agency [Internet]. <https://lakemedelsverket.se>. [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Compassionate-Use-Program/>
153. BSG, 14.12.2006 - B 1 KR 12/06 R | BSG, 2006.
154. ApBetrO | Verordnung über den Betrieb von Apotheken [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/BJNR005470987.html
155. § 73 AMG | Einzelnorm [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_73.html
156. National Law | BASG.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: https://www.basg.gv.at/index.php?elD=tx_nawsecured&u=0&g=0&t=0&hash=61dac3c303ed60fafb6a40135a771504bd6c3d1f&file=fileadmin/user_upload/L_I236_Information_Named_Patient_Use_en.pdf
157. NPP_naredba10-160114 | BDA.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: <https://www.bda.bg/images/stories/documents/regulations/naredbi/naredba10-160114.pdf>
158. NPP_ZLPHM.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: <http://ncpha.government.bg/files/komisa%20zdr.tehn./ZLPHM.pdf>
159. -Уеб-Администратор-. Нормативни актове [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: <https://www.bda.bg/bg/%D0%BD%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D0%B8-%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B5>
160. Hiba történt! [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a0500095.tv&dbnum=62&getdoc=1>
161. Medicinal products (control of placing on the market) regulations 2007.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: <http://www.irishstatutebook.ie/eli/2007/si/540/made/en/pdf>
162. Medicinal products (control of wholesale distribution) regulations 2007.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: <http://www.irishstatutebook.ie/eli/2007/si/538/made/en/pdf>

163. Medicinal products (control of manufacture) regulations 2007.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: <http://www.irishstatutebook.ie/eli/2007/si/539/made/en/pdf>
164. V-374 Dėl Vardinių vaistinių preparatų įsigijimo taisyklių patvirtinimo [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.255896?jfwid=-dey37txmy>
165. Unlicensed Medicinal Products [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: <https://deputyprimeminister.gov.mt/en/Pharmaceutical-Unit/Pages/Unlicensed-Medicinal-Products.aspx>
166. The Human Medicines Regulations 2012_en | UK.GOV.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2012/1916/pdfs/ukxi_20121916_en.pdf
167. The supply of unlicensed medicinal products specials | UK.GOV.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 13]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/373505/The_supply_of_unlicensed_medicinal_products__specials_.pdf
168. Pravilnik o pogojih, načinu in postopku za pridobitev dovoljenja za vnos oziroma uvoz zdravil za uporabo v humani medicini [Internet]. pisrs. [cited 2019 Oct 13]. Available from: <http://pisrs.si>
169. Zakon o zdravilih [Internet]. pisrs. [cited 2019 Oct 13]. Available from: <http://pisrs.si>
170. Special Permissions | MPA : Swedish Medical Products Agency [Internet]. <https://lakemedelsverket.se>. [cited 2019 Oct 13]. Available from: <https://lakemedelsverket.se/english/product/Medicinal-products/Special-Permissions/>

RESUME en français :

Le contexte et les enjeux juridiques ont profondément changé au cours des dernières années, interrogeant les États membres de l'Europe sur l'accueil de l'innovation au sein du système de santé. Grâce à ces nouvelles innovations, on peut alors vouloir faire bénéficier les patients dans des situations d'urgence vitale, d'une chance supplémentaire. Pour atteindre cet objectif, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) octroie des autorisations de mise sur le marché (AMM) européennes conditionnelles et dans des circonstances exceptionnelles anticipées pour apporter des réponses à des besoins médicaux non satisfaits. Elle a également mis en place des programmes pour soutenir et encourager le développement de médicaments innovants tels que *PRiority MEdicines* (PRIME) et *Adaptative Pathway*. Des programmes nationaux ont également vu le jour en tant qu'usage compassionnel précisé par le règlement (CE) n°726/2004 modifié. On note toutefois de fortes disparités, notamment entre l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en vigueur en France depuis 1994 et l'*Early Access Medicines Scheme* (EAMS) instauré en 2014 au Royaume Uni. Leur objectif est un accès au marché précoce grâce à la réduction de la durée de développement du médicament et/ou de son évaluation.

Le but de cette thèse est de présenter ces processus et d'en dresser un bilan quantitatif et qualitatif en explorant les inquiétudes qu'ils ont suscité. En effet, les évaluations des médicaments innovants sont basées sur des données plus réduites que dans les procédures habituelles, ce qui a soulevé des questions concernant la sécurité des patients. Pour apaiser ces inquiétudes, l'EMA publie régulièrement des rapports sur ces processus et a mis en place des dialogues avec tous les acteurs de la santé pour favoriser les interactions. L'objectif clef des agences de santé est de poursuivre leur travail pour favoriser cet accès précoce aux patients, mais également d'exiger la mise en œuvre de normes de protection réglementaire élevées à la recherche de médicaments sûrs avec une valeur thérapeutique ajoutée.

TITRE en anglais : Early market access of drugs (2004-2019).

RESUME en anglais :

The regulatory context and challenges have drastically changed over the last few years, leading European member states to wonder about how to bring innovative drugs into their healthcare systems. These innovations can sometimes give patients with life-threatening condition a chance to survive and heal. To help address unmet medical needs, the European Medicines Agency (EMA) has introduced « conditional » and « under exceptional circumstances » marketing authorisations. The Agency has also introduced regulatory programmes to support and promote the development of innovative medicines, such as PRiority MEdicines (PRIME) and Adaptive pathway. National programs have also been launched, in response to the European Compassionate Use regulation (EC) N°726/2004. However, strong discrepancies can be observed such as between the Temporary Use Authorization (ATU) in effect since 1994 in France and the Early Access Medicines Scheme (EAMS) launched in 2014 in the United Kingdom. The objective of these processes is to ensure early market access thanks to a shorter drug development and/or evaluation.

The aim of this thesis is to present these processes, to analyse quantitative and qualitative data and to explore the emerging concerns. The evaluation of these innovative medicines is often based on fewer data than usual, which has raised questions about patient safety. In order to soothe these concerns, the EMA regularly publishes reports on these processes and has put in place dialogues with health actors to promote interactions. The main objective of health agencies is to continue facilitating early access of medicines to patients but also to implement and enforce adherence to regulatory standards to ensure access to safe medicines with added value.

DISCIPLINE :

Affaires Réglementaires

MOTS-CLES :

Autorisation de mise sur le marché anticipée – Autorisation de mise sur le marché conditionnelle – Autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles – Évaluation accélérée – Autorisation Temporaire d'Utilisation – Promising Innovative Medicine (PIM) – Early Access to Medicines Scheme (EAMS) – PRiority Medicines – Adaptative Pathway – Europe – France – Royaume-Uni – Analyses – Bilans

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Laboratoire de Droit et Économie Pharmaceutiques

UFR des sciences pharmaceutiques

146, rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX CEDEX