



**HAL**  
open science

# L'enregistrement des produits biologiques à l'international par l'utilisation des voies de reliance du Consortium ACCESS et du projet ORBIS

Olga Bedois

► **To cite this version:**

Olga Bedois. L'enregistrement des produits biologiques à l'international par l'utilisation des voies de reliance du Consortium ACCESS et du projet ORBIS. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04190622

**HAL Id: dumas-04190622**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04190622>**

Submitted on 29 Aug 2023

**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.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNEE 2023

N°

(COMPLÉTÉ PAR LA SCOLARITÉ)

THESE  
POUR LE  
DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR  
OLGA BEDOIS

-----  
*PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 JUIN 2023*

L'ENREGISTREMENT DES PRODUITS BIOLOGIQUES À L'INTERNATIONAL PAR  
L'UTILISATION DES VOIES DE RELIANCE DU CONSORTIUM ACCESS ET DU  
PROJET ORBIS

**PRÉSIDENT :** MR MARC-ANTOINE BAZIN, MAITRE DE CONFÉRENCE EN CHIMIE  
THÉRAPEUTIQUE, UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE NANTES

**DIRECTEUR :** MR JEAN-MICHEL ROBERT, PROFESSEUR DE CHIMIE  
ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE, UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET  
BIOLOGIQUES DE NANTES

**MEMBRES DU JURY :** MME VALÉRIE PHAM, PHARMACIEN EN INDUSTRIE,  
GENTILLY

# Remerciements

---

Je voudrais dans un premier temps remercier chaleureusement Monsieur **Marc-Antoine Bazin** de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Je souhaite remercier également le professeur **Jean-Michel Robert** d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci de m'avoir guidée et conseillée tout au long de ce processus.

Merci à **Valérie Pham** d'être membre du Jury de cette thèse. Merci de m'avoir donné l'opportunité de rejoindre ton équipe et d'avoir ainsi pu découvrir les procédures de travail partagé. Merci pour ton accompagnement pendant mon année d'alternance tant dans mes missions que dans mon orientation.

Merci **Adrien** pour ton soutien sans faille au quotidien. Tu as toujours su être là pour m'aider à prendre du recul sur mes appréhensions et mes problèmes de la vie étudiante et professionnelle. Merci de me rendre la vie plus douce tous les jours.

Merci également à ma famille. Tout d'abord à **mes parents**, merci d'avoir su me guider jusque là et d'avoir cru en mes capacités à aller plus loin que ce que je pensais être capable. Merci de m'avoir donné la possibilité de me concentrer sur mes études et de m'épanouir en même temps. Je remercie également **mes sœurs** pour leur soutien et leur divertissement à Nantes et à Paris. Merci à mes **grands-mères** pour leur amour et leur soutien inconditionnels.

Je souhaite remercier enfin **mes copines du SB** pour toutes ces années passées ensemble dans la joie, et surtout dans la galère. Merci pour les séances de travail à la BU, les soirées pharmas, les soirées galettes des reines et j'en passe. Merci d'avoir été là pour me soutenir dans mes hauts et mes bas. Merci **Marine** d'avoir toujours été au rendez-vous en tant que co-stagiaire. Ces études n'auraient pas été les mêmes sans avoir fait ta rencontre.

# Table des matières

---

Table des Figures .....	7
Table des Tableaux.....	7
Liste des Abréviations.....	8
Liste des Annexes.....	10
Introduction.....	11
I. L'évaluation des médicaments biologiques : un défi pour les autorités de santé .....	13
A. Qu'est ce qu'un médicament biologique ? .....	13
A.1 Définitions .....	13
A.1.1 Les médicaments immunologiques .....	14
A.1.2 Les médicaments dérivés du sang et du plasma humain .....	15
A.1.3 Les médicaments issus de procédés biotechnologiques .....	15
A.1.4 Les médicaments de thérapie innovante.....	15
A.1.5 Les biosimilaires.....	16
A.2 L'essor des médicaments biologiques .....	16
A.2.1 Place des médicaments biologiques dans la prise en charge des patients .....	16
A.2.2 Rentabilité des médicaments biologiques .....	17
A.2.3 Place des médicaments biologiques dans l'innovation .....	19
B. L'enregistrement des médicaments biologiques .....	20
B.1 Les différentes étapes d'accès au marché des médicaments biologiques.....	20
B.2 Le dossier d'enregistrement du médicament .....	22
B.3 L'évaluation des médicaments biologiques par les autorités de santé .....	24

B.3.1 Les enjeux de l'évaluation des médicaments par les autorités de santé .....	24
B.3.2 Le défi de l'évaluation des médicaments biologiques pour les autorités de santé ...	28
II. Les procédures de reliance .....	32
A. Les Bonnes Pratiques de Reliance.....	32
A.1 Définitions .....	32
A.1.1 La reliance .....	32
A.1.2 Les autorités de référence.....	33
A.2 Principes de la reliance.....	33
A.2.1 Universalité .....	33
A.2.2 Souveraineté des décisions .....	34
A.2.3 Transparence .....	34
A.2.4 Respect des bases légales nationales et régionales.....	34
A.2.5 Cohérence .....	35
A.2.6 Compétences .....	35
B. Les différents types de reliance.....	35
B.1 Les procédures de reconnaissance mutuelle et unilatérale .....	37
B.1.1 Principe des reconnaissances mutuelles et unilatérales.....	37
B.1.2 Exemples de la reconnaissance mutuelle eurasienne et de la procédure de vérification de Singapour .....	37
B.2 Les procédures régionales centralisées.....	39
B.2.1 Principe des procédures régionales centralisées.....	39
B.2.2 Exemple des procédures centralisées européenne et des pays du Golfe .....	39
B.3 La procédure abrégée.....	41
B.3.1 Principe de la procédure abrégée.....	41
B.3.2 Exemple de la procédure abrégée à Singapour.....	42

B.4 Les procédures de travail partagé .....	42
B.4.1 Définition.....	42
B.4.2 Exemples de procédures de travail partagé .....	43
III. L'utilisation des procédures de travail partagé du Consortium ACCESS et du projet ORBIS pour l'enregistrement des produits biologiques .....	45
A. L'enregistrement des produits biologiques par le Consortium ACCESS .....	45
A.1 Le Consortium ACCESS.....	45
A.2 Les groupes de travail du Consortium ACCESS.....	47
A.2.1 Le groupe de travail sur les nouvelles substances actives.....	47
A.2.2 Le groupe de travail sur les médicaments génériques .....	48
A.2.3 Le groupe de travail sur les biosimilaires.....	48
A.2.4 Le groupe de travail sur les compléments alimentaires .....	48
A.2.5 Le groupe de travail sur les technologies de l'information .....	49
A.2.6 Le groupe de travail de l'ICH.....	49
A.2.7 Le groupe de travail sur les vaccins et traitements de la COVID-19 .....	49
A.3 Les procédures d'évaluations des produits biologiques du Consortium ACCESS .....	50
A.3.1 Phase 1 : Procédure préalable – confirmation de l'approche opérationnelle .....	51
A.3.2 Phase 2 : Soumission et évaluation de la demande .....	55
A.3.3 Phase 3 : Phases nationales .....	58
A.4 Discussion autour des procédures du Consortium ACCESS .....	59
B. L'enregistrement des produits biologiques par le projet ORBIS .....	60
B.1 Le projet ORBIS, une initiative américaine .....	60
B.2 Les procédures du projet ORBIS.....	62
B.2.1 La procédure de type A : le projet ORBIS ordinaire.....	62
B.2.2 La procédure de type B : le projet ORBIS modifié .....	63

B.2.3 La procédure de type C : le projet ORBIS à rapport écrit seulement .....	63
B.3 Organisation et déroulement du projet ORBIS.....	64
B.4 Discussion autour des procédures du projet ORBIS .....	67
C. Avantages et défis des procédures du Consortium ACCESS et du projet ORBIS.....	67
C.1 Avantages .....	68
C.1.1 Accès aux experts .....	68
C.1.2 Diminution de la charge de travail des autorités de santé .....	68
C.1.3 Accélération de l'évaluation des dossier soumis.....	69
C.1.4 Image des industriels .....	70
C.1.5 Accélération de l'expansion territoriale .....	71
C.2 Défis.....	71
C.2.1 Perte de la confidentialité .....	71
C.2.2 Coordination .....	72
C.2.3 Charge de travail pour l'industriel.....	72
IV. Discussion : Quel avenir pour les procédures de reliance et les produits biologiques ?.....	74
A. Extension de l'utilisation de la reliance dans d'autres pays du monde .....	74
A.1 Eléments-clés à l'utilisation de la reliance dans d'autres pays .....	74
A.2 Frein à l'utilisation de la reliance dans d'autres pays : exemple de l'Afrique Sub-saharienne.....	75
B. Extension de la reliance à d'autres domaines de la santé .....	77
Conclusion.....	78
Bibliographie.....	79

# Table des Figures

---

Figure 1 : Classement des différents types de médicaments (1) .....	11
Figure 2 : Etapes du développement d'un médicament .....	19
Figure 3 : Comparaison des tailles et des structures des molécules chimiques et biologiques .....	25
Figure 4 : Concept clé de la reliance .....	32
Figure 5 : Déroulement de la procédure centralisée du GCC-DR .....	36

# Table des Tableaux

---

Tableau 1 : Niveau de maturité des autorités de santé selon le groupe de travail WHO GBT (17) .....	23
Tableau 2 : Exemples de produits biologiques approuvés par la procédure NASWSI .....	45
Tableau 3 : Critères d'éligibilité à la voie prioritaire des autorités membres du Consortium ACCESS .....	47
Tableau 4 : Exemples de produits biologiques approuvés par la FDA et participants au projet ORBIS (38) .....	56
Tableau 5 : Comparaison des différents niveaux de collaboration du projet ORBIS .....	58

# Liste des Abréviations

---

**Aaid** : Assessment Aid

**AAPS** : American Association of Pharmaceutical Scientists

**ALD** : Affection Longue Durée

**AMA** : Agence Africaine du Médicament

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**ANVISA** : Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Agence Nationale de Surveillance de la Santé)

**ATC** : Anatomical Therapeutic Chemical

**BLA** : Biologics License Application

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**BSWG** : Biosimilar Working Group

**BSWSI** : Biosimilar Work Sharing Initiative

**CEE** : Commission Economique Eurasienne

**CHPWG** : Complementary Health Products Working Group

**CTD** : Common Technical Document (Document Technique Commun)

**CVTWG** : Covid-19 Vaccines & Therapeutics Working Group

**EAEU** : Union Economique Eurasienne

**EFGR** : Récepteurs du Facteur de Croissance Epidermique

**EMA** : Agence Européenne des Médicaments

**EoI** : Expression of Interest

**FDA** : Food and Drug Administration

**GBT** : Global Benchmarking Tool

**GCC-DR** : Gulf Control Comittee for Drug Registration

**GHC** : Gulf Health Council

**GMWG** : Generic Medicines Working Group

**GSP** : Plan Global de Soumission

**HC** : Health Canada

**HSA** : Health Sciences Authority

**ICH** : International Council of Harmonisation (Conseil International d'Harmonisation)

**IMOH** : Israel Ministry of Health Pharmaceutical Administration

**IPTNSA** : Procédures opérationnelles pour l'Initiative de Partage du Travail concernant les Nouvelles Substances Actives

**IT** : Information Technology working group

**MHRA** : Medicine and Health Regulatory Authority

**NASWG** : New Active Substance Group

**NASWSI** : New Active Substance Work-Sharing Initiative

**OCE** : Centre d'Excellence en Oncologie

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**POWG** : Project Orbis Working Group

**Q&A** : Questions-Réponses

**SAL** : Sponsor Authorisation letter

**TGA** : Therapeutic Good Administration

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# Liste des Annexes

---

Annexe 1 : Représentation de la structure du Common Technical Document selon les lignes directrices de l'ICH (1)

Annexe 2 : Formulaire de déclaration d'intérêt de la procédure NASWSI du Consortium ACCESSS

Annexe 3 : Formulaire de déclaration d'intérêt de la procédure BSWSI du Consortium ACCESS

Annexe 4 : Plan Global de Soumission du projet ORBIS

Annexe 5 : Lettre d'Autorisation du demandeur du projet ORBIS

# Introduction

---

Les affaires réglementaires sont un domaine pharmaceutique encore très méconnu du grand public. Elles correspondent aux activités d'enregistrement des médicaments auprès des autorités de santé des différents pays pour permettre la mise sur le marché de nouvelles solutions thérapeutiques. Il peut s'agir de nouvelles molécules, de nouvelles indications, d'extensions d'indications mais également de modifications des autorisations de mises sur le marché (AMM) existantes. Lors de l'évaluation des demandes d'AMM, le demandeur échange avec les autorités de santé locales par le biais de ses équipes réglementaires. Les autorités de santé ont pour rôle d'évaluer les demandes d'AMM pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits soumis. Les équipes réglementaires soumettent les dossiers de demande en s'appuyant sur les textes législatifs et réglementaires des pays, mais aussi, sur les différentes lignes directrices publiées par les institutions concernées. Ces textes permettent de guider l'industriel sur les nombreux documents à fournir.

Les affaires réglementaires représentent ainsi l'aspect administratif du médicament qui peut être particulièrement rigide par son fonctionnement. En effet, celui-ci repose sur des réglementations et des lignes directrices nationales et régionales pouvant être contraignantes pour les industriels de la santé. Si cette rigidité a pour avantage d'harmoniser les soumissions auprès d'une même autorité de santé, elle présente également de nombreux inconvénients. En effet, la rigidité administrative limite l'adaptation des procédures d'enregistrement aux nouveaux types de produits de santé se développant. Elle est aussi un frein à l'utilisation des nouveaux outils mis à disposition aujourd'hui comme par exemple, la possibilité d'envoyer des documents par l'intermédiaire de serveurs sécurisés, ou encore, la possibilité de signer électroniquement certains documents. La conséquence majeure de cette rigidité est la perte de temps pour l'industriel, mais également pour les autorités de santé et enfin pour les patients qui ne peuvent accéder à de nouveaux traitements qu'avec un délai important. S'il est aisé pour les industries pharmaceutiques de mettre en place de nouveaux outils et des méthodes de travail plus flexibles,

cela peut représenter un véritable défi pour les institutions publiques dont les ressources humaines et financières limitent la mise en place de changements.

En parallèle, les produits de santé sont de plus en plus complexes. On voit ainsi se développer des médicaments mêlant parfois plusieurs technologies simultanément. Il peut s'agir par exemple de médicaments connectés, mais également et de plus en plus, de médicaments biologiques dont la matière première issue du vivant peut présenter une variabilité inhérente d'un lot à un autre. Néanmoins, face à l'augmentation du nombre de produits de santé soumis et face à l'accroissement de la complexité des dossiers, les autorités de santé s'organisent afin de proposer de nouvelles méthodes de travail. En échangeant avec les demandeurs des industries de la santé, les autorités proposent de plus en plus de solutions pour simplifier leurs procédures et les accélérer. Ces efforts se traduisent par la digitalisation des différentes étapes administratives, par l'optimisation de l'utilisation des données issues du développement du médicament ou collectées suite à sa commercialisation, et enfin, par la création de nouvelles procédures d'enregistrements s'appuyant sur le travail d'autorités de santé d'autres pays.

Cette thèse d'exercice a pour objectif de mettre en avant les efforts des autorités de santé pour simplifier et accélérer les procédures d'enregistrement en utilisant une approche collaborative pour l'évaluation des produits de santé, et plus particulièrement des médicaments biologiques. Nous verrons l'exemple de deux initiatives récentes permettant à des pays internationaux d'optimiser leurs ressources dans leur travail d'évaluation, tout en préservant la souveraineté de leur décision. Il s'agit des procédures du Consortium ACCESS, NASWSI (New Active Substance Work-Sharing Initiative), également appelée IPTNSA (Procédures opérationnelles pour l'Initiative de partage du travail concernant les nouvelles substances actives), BSWSI (Biosimilar Work Sharing Initiative) et du projet ORBIS.

# I. L'évaluation des médicaments biologiques : un défi pour les autorités de santé

---

## A. Qu'est ce qu'un médicament biologique ?

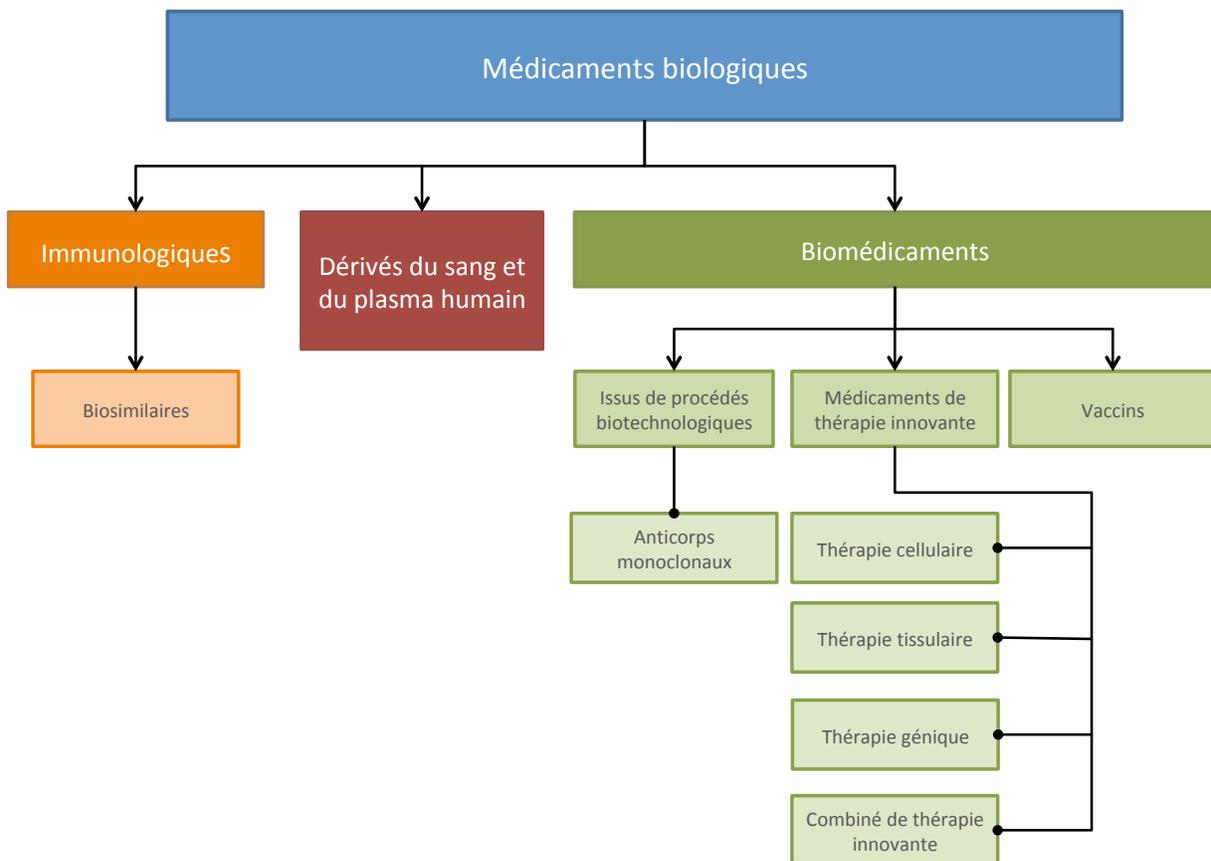
### A.1 Définitions

Le médicament à usage humain est défini par l'article L5111-1 du Code de la santé publique comme *“toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique”*. Dans ce même article, le Code de la santé publique définit les médicaments biologiques comme *“ tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle”*.

Les médicaments biologiques se distinguent ainsi des médicaments classiques, fabriqués à partir de molécule d'origine chimique, par leur origine biologique. Les médicaments biologiques, ou biomédicaments, sont souvent qualifiés de “médicaments du futur”. Ils se déclinent sous de nombreuses formes, ce qui leur permet d'être indiqués dans certaines pathologies où les médicaments classiques ont pu montrer leurs limites.

Parmi les médicaments biologiques, se trouvent :

- les médicaments immunologiques ;
- les médicaments dérivés du sang et du plasma humain ;
- les biomédicaments, tels que les médicaments issus de procédés biotechnologiques et les médicaments de thérapie innovante ;
- les médicaments biosimilaires.



**Figure 1 : Classement des différents types de médicaments (2)**

### A.1.1 Les médicaments immunologiques

Les médicaments immunologiques regroupent les vaccins, les toxines, les sérums et les allergènes. Ils ont pour but de déclencher une réponse immunitaire chez le patient dans un objectif de prophylaxie ou bien encore de diagnostic.

### A.1.2 Les médicaments dérivés du sang et du plasma humain

Les médicaments dérivés du sang et du plasma humain sont des protéines issues du sang de donneurs et obtenues après purification de celui-ci. Il s'agit par exemple d'immunoglobulines ou de facteurs de coagulation indiqués dans le traitement de déficits immunitaires ou de déficit des fonctions de coagulation.

### A.1.3 Les médicaments issus de procédés biotechnologiques

Parmi les médicaments issus de biotechnologies ne répondant pas à la définition des médicaments de thérapie innovante, on peut citer les anticorps monoclonaux. Il s'agit d'anticorps produits par des cellules en culture. Ces cellules sont obtenues à partir d'animaux génétiquement modifiés pour qu'ils puissent exprimer certains anticorps d'intérêts. Les anticorps obtenus sont ensuite capables de se fixer aux récepteurs spécifiques responsables de la pathologie dans laquelle le traitement est indiqué.

### A.1.4 Les médicaments de thérapie innovante

Les médicaments de thérapie innovante sont des médicaments issus de biotechnologies qui se déclinent sous trois formes : les thérapies cellulaires, tissulaires et géniques. Il existe un quatrième type de thérapie innovante pour les thérapies répondant à la définition d'au moins deux des formes citées précédemment : les combinés de thérapies innovantes. La thérapie cellulaire consiste à introduire la plupart du temps des cellules souches à un organe déficient en vue de le soigner. La thérapie tissulaire consiste à reconstituer des systèmes pluricellulaires complexes *ex vivo* avant de les greffer à une personne affectée par l'absence ou la destruction de cet organe, par exemple une greffe de peau. La thérapie génique consiste à introduire dans les cellules déficientes du patient des acides nucléiques modifiés dans l'objectif de corriger le fonctionnement des cellules du patient (2) .

### A.1.5 Les biosimilaires

Il s'agit de médicaments similaires à un médicament biologique de référence dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il est ainsi possible d'apparenter les médicaments biosimilaires à des génériques de médicaments biologiques. Néanmoins, contrairement aux génériques, les biosimilaires ne peuvent être considérés comme des copies de leur médicament de référence. En effet, la production des médicaments biologiques implique l'utilisation de processus et de matières premières issus du vivant, très sensibles aux changements d'environnement. Cela a pour conséquence une variabilité entre les médicaments biosimilaires et leur médicament de référence (3).

## A.2 L'essor des médicaments biologiques

Le marché des médicaments biologiques connaît un essor important depuis une quinzaine d'années. En effet, les médicaments biologiques représentaient déjà un quart du marché mondial du médicament en 2019 (4). Selon le rapport « Biologic Therapeutic Drugs: Technologies and Global Markets » publié en avril 2021 par BCC Publishing, le marché global des thérapies biologiques devrait accroître passant de 285,5 milliards de dollars en 2020 à 421,8 milliards d'ici 2025, soit un taux de croissance annuel composé de 8,1% pour la période prévisionnelle de 2020-2025 (5). Cet engouement peut s'expliquer par différents facteurs :

- leur place dans la prise en charge des patients,
- leur rentabilité de développement pour les industriels,
- leur place dans l'innovation.

### A.2.1 Place des médicaments biologiques dans la prise en charge des patients

Les médicaments biologiques sont indiqués dans de nombreuses aires thérapeutiques, mais plus particulièrement, dans le traitement des maladies rares, des vaccins, des cancers, ou encore des

maladies chroniques (neurologie, maladies immuno-inflammatoires, diabète, etc.). Le vieillissement et l'accroissement de la population, les comportements hygiéno-diététiques, ou encore la chronicisation des maladies aiguës mortelles par l'innovation entraînent l'augmentation du nombre de patients touchés par ces types de pathologies. L'incidence des cancers est ainsi passée de 168 850 en 1980 à 319 380 cas en 2005 (6) . De la même manière, on assiste à une hausse de la prévalence des maladies chroniques. Le nombre d'admission en "ALD (Affection Longue Durée) liste" en France est passé d'un rythme annuel moyen de + 4,1% pour la période 2006-2011 à + 5,1% entre 2011 et 2017 (7) . L'augmentation du nombre de patients pour ces pathologies constitue ainsi un levier de croissance pour le marché des médicaments biologiques.

Par ailleurs, ces pathologies nécessitent, pour la majorité, une prise en charge à long terme des patients. Ainsi, dès lors qu'il est efficace et bien toléré, le premier traitement prescrit reste généralement le même tout au long de la maladie du patient. En proposant les premiers une solution thérapeutique efficace pour ces patients, les industriels pharmaceutiques assurent une place pérenne pour leur produit dans la prise en charge des patients malades chroniques. Le nombre d'unités vendues tout au long de la vie des patients visés par les thérapies biologiques appuie l'intérêt pour les industriels pharmaceutiques à développer ces produits de santé.

### A.2.2 Rentabilité des médicaments biologiques

La rentabilité des médicaments biologiques ne s'arrête pas au nombre d'unités vendues par patient. En effet, comme évoqué précédemment, le marché des médicaments biologiques est en pleine expansion. Pour les industriels de la santé, il s'agit ainsi d'un domaine dans lequel il devient de plus en plus intéressant d'investir et ce, malgré le coût important du développement de ces produits. Le marché des médicaments biologiques est catalysé par le développement du marché des biosimilaires. Les ventes de biosimilaires en France représentaient 795 millions d'euros à la fin de l'année 2019, soit une hausse de 50 % par rapport à 2018, pour représenter 34 % des médicaments biologiques (3) . L'accroissement de ce marché peut s'expliquer par l'augmentation de l'utilisation des biosimilaires à l'hôpital compte-tenu des économies financières que permettent ces produits. Les biosimilaires sont 20 à 30% moins chers que les spécialités de référence et représentent 70% des prescriptions hospitalières de médicaments

biologiques (8) . D'après une étude de GERS Data, spécialisé dans le domaine de la donnée et de l'analyse du marché de la santé en France, 1,4 milliards d'euros d'économie ont été réalisés entre 2008 et 2021 grâce au modèle d'interchangeabilité des biosimilaires avec leur médicament de référence (9) . L'interchangeabilité est l'acte médical consistant à échanger un médicament de référence avec son médicament biosimilaire, et inversement, au cours du traitement d'un patient. Du fait des économies que peuvent représenter ces produits pour le secteur public, les biosimilaires sont favorisés pour la prescription de médicaments biologiques à l'hôpital aux nouveaux patients.

En parallèle, il reste intéressant pour les industriels d'investir dans le développement de nouveaux médicaments biologiques de référence. En effet, bien que l'avenir des biosimilaires s'annonce prometteur, le principe de substitution s'appliquant pour les médicaments génériques ne peut s'appliquer de la même manière pour les médicaments biosimilaires. La substitution correspond à la délivrance par le pharmacien du biosimilaire à la place du médicament de référence. Elle ne peut se faire aujourd'hui que pour deux groupes de biosimilaires : le filgrastim (Neupogen®) et le pegfilgrastim (Neulasta®). La substitution de ces produits n'est autorisée que depuis la mise en œuvre de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2022 par l'arrêté ministériel du 12 avril 2022 (JO du 14 avril 2022). Pour les autres médicaments, seul le médecin peut interchanger le médicament de référence avec son médicament biosimilaire. Cette interchangeabilité doit néanmoins se réaliser sous réserve de l'information et de l'accord du patient, de la traçabilité des produits concernés et d'une surveillance clinique appropriée (3) . Cet acte médical se pratique le plus souvent suite à l'observation d'effets indésirables avec le médicament de référence, ou alors pour des raisons économiques. Cependant, si le patient est stabilisé, le médecin aura tendance à continuer de prescrire le produit de référence. Cela signifie pour l'industriel que le produit peut rester rentable même après la perte du brevet.

Il est donc rentable pour l'industriel d'investir dans le développement des médicaments biologiques : qu'il s'agisse des biosimilaires ou bien des médicaments de référence.

### A.2.3 Place des médicaments biologiques dans l'innovation

L'essor des médicaments biologiques peut enfin s'expliquer par les opportunités d'innovation qu'ils représentent. Les thérapies biologiques ont par exemple joué un rôle important dans la gestion de la pandémie de Covid-19. En effet, l'utilisation de vaccins dans la prophylaxie de la maladie a eu une place centrale dans la stratégie de gestion de la pandémie. Aussi, de nombreux anticorps monoclonaux ont été développés pour le traitement de la Covid-19 chez les patients les plus fragiles.

Par ailleurs, les médicaments biologiques s'inscrivent dans la médecine du futur. Les CAR-T cells contribuent ainsi au développement de la médecine personnalisée de demain. Il s'agit de médicaments de thérapie cellulaire. Des lymphocytes T du patient sont prélevés, modifiés génétiquement, multipliés puis enfin réinjectés chez le donneur. L'objectif est d'introduire chez le malade une immunité ciblée spécifiquement contre ses cellules cancéreuses. La recherche et le développement des thérapies biologiques promettent de nombreuses innovations futures ce qui motive les différents laboratoires pharmaceutiques à investir dans ce domaine.

De plus, le développement des produits biologiques prend une place centrale dans les stratégies de dynamisation économiques gouvernementales. On retrouve ainsi ces produits au cœur du plan Innovation santé 2030 qui a pour objectif de faire de la France un des leaders européens en matière d'innovation de la santé. Aujourd'hui, la France est à la quatrième place des producteurs pharmaceutiques en Europe et dépend à 95% des importations pour les biothérapies (10). Pour rattraper son retard dans le cadre de son plan d'investissement France 2030, le gouvernement français a pensé une stratégie d'accélération centrée sur les biothérapies et la bioproduction des thérapies innovantes. Cette stratégie s'appuie sur trois axes :

- Catalyser l'innovation et former : c'est-à-dire financer et développer des programmes de recherches et de formations.
- Financer les industrialisations innovantes pour produire en France.

- Permettre une meilleure coordination des acteurs afin d'accélérer la production de biomédicaments en France, en créant notamment une organisation unique dédiée aux bioproductions.

C'est ainsi qu'un budget de 800 millions d'euros a été alloué au soutien du développement des biothérapies en France (10) .

Par leur place dans la prise en charge des patients, leur rentabilité, leur avenir annoncé prometteur et les différentes décisions politiques prises pour favoriser son essor, le marché des médicaments biologiques voit son expansion en pleine accélération. En conséquence, les médicaments biologiques représentent aujourd'hui 50% des essais cliniques en cours. A la suite de ces essais cliniques, ces médicaments devront être évalués par les autorités de santé pour pouvoir accéder aux marchés et être prescrits à l'ensemble des patients.

## B. L'enregistrement des médicaments biologiques

### B.1 Les différentes étapes d'accès au marché des médicaments biologiques

La mise à disposition des produits biologiques aux patients doit suivre les mêmes étapes de développement que celles d'un médicament classique. En effet, le développement du médicament s'organise en différentes phases. Celles-ci commencent dès lors qu'une molécule d'intérêt thérapeutique est isolée à la suite des recherches fondamentales. A l'issue de ces recherches, l'industriel réalise des études de phase précliniques. Les études précliniques permettent d'obtenir des données d'ordre pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologique de la molécule. Cette étape permet également de déterminer la dose à administrer chez l'homme (11) . Elles peuvent se réaliser *in vivo*, c'est-à-dire sur des animaux vivants, ou *in vitro* sur des cellules mises en culture.

Les étapes suivantes du développement d'un médicament correspondent à l'évaluation clinique du produit, c'est-à-dire les premiers essais sur l'homme. L'évaluation clinique avant l'obtention de l'AMM s'organise en trois phases :

- La phase I : il s'agit des tests permettant d'observer la tolérance du produit par l'homme en lui administrant des quantités croissantes de médicament. Ces tests permettent également d'évaluer la pharmacocinétique du produit chez l'homme. Ce sont des études courtes se réalisant sur un petit groupe de volontaires en général sains.
- La phase II : cette phase permet d'évaluer l'efficacité, la dose thérapeutique et les effets secondaires du traitement. Les études se réalisent sur un petit nombre de patients malades hospitalisés au moins pour l'étude.
- La phase III : cette dernière phase vise à évaluer l'efficacité du traitement dans des conditions proches de la réalité, sur un très grand nombre de patients. L'objectif de ces études est également de comparer l'efficacité du traitement par rapport à un placebo ou à un traitement de référence.

Si les résultats des essais cliniques sont satisfaisants, l'industriel pourra soumettre la demande d'autorisation de mise sur le marché de son produit en vue de son enregistrement auprès des autorités de santé des pays d'intérêts. Les autorités de santé ont pour rôle d'évaluer le dossier d'enregistrement du produit qui leur a été soumis. L'évaluation vise à garantir aux patients la mise à disposition de produits de santé répondant aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité des exigences locales. Si l'évaluation est satisfaisante, les autorités de santé peuvent octroyer au demandeur une autorisation de mise de sur le marché de son produit qui permet d'initier, le cas échéant, la détermination du taux de remboursement du produit, puis la négociation de son prix. Il est à noter que dans certains pays, l'aspect économique de la mise sur le marché du produit est abordé avant l'évaluation scientifique du produit. Le prix du traitement devient alors un critère pour l'octroi de l'AMM du produit.

Une fois le produit autorisé, une dernière phase d'évaluation clinique est réalisée. Il s'agit de la phase IV qui s'appuie sur les données collectées dans les conditions de vie réelles et qui permettent d'évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement à long terme.

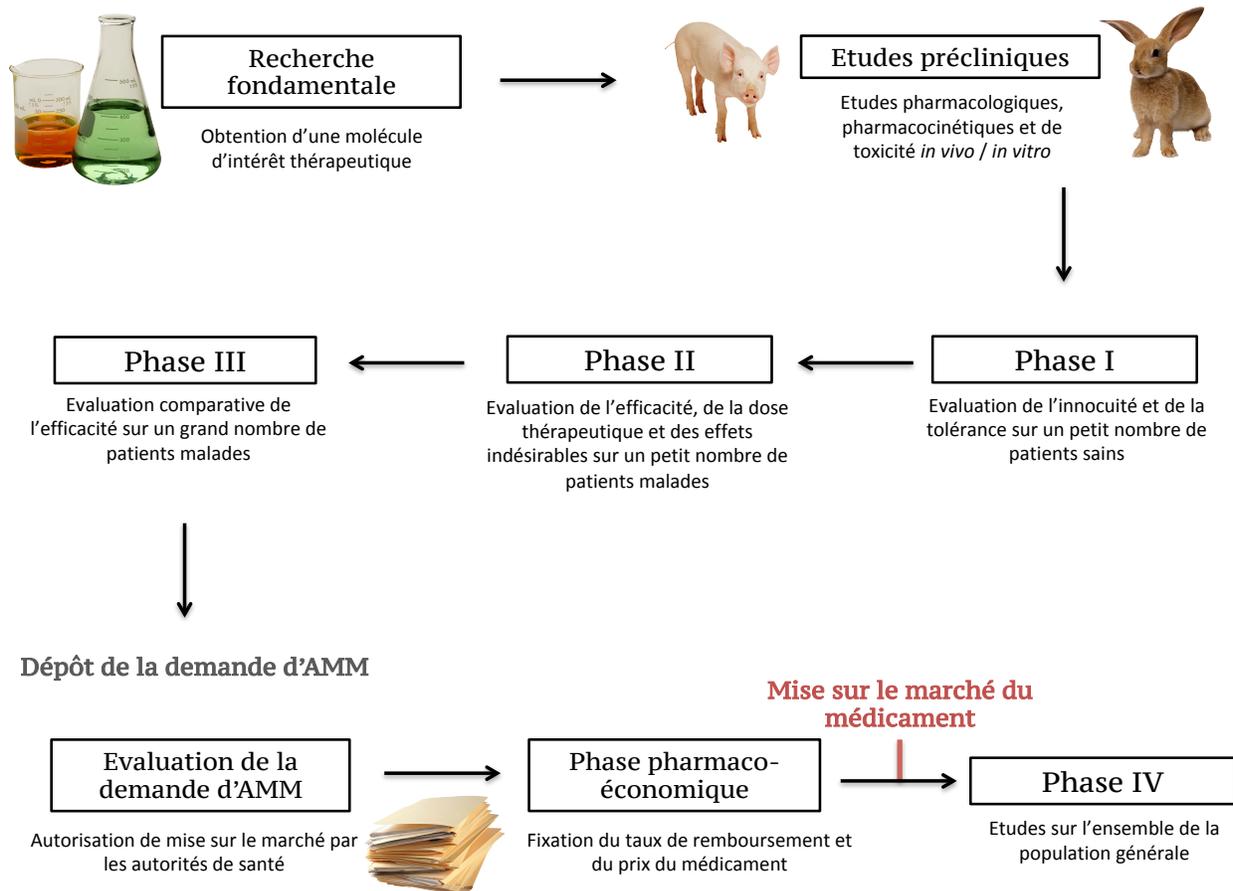


Figure 2 : Etapes du développement d'un médicament

## B.2 Le dossier d'enregistrement du médicament

Lors du dépôt de la demande d'AMM auprès des autorités de santé, mais aussi pour une demande de modification d'AMM, le demandeur soumet un dossier regroupant l'ensemble des données administratives, techniques, précliniques et cliniques de son produit. C'est en se basant sur ce dossier que les autorités de santé pourront évaluer si le médicament proposé répond aux exigences de qualités, de sécurité et d'efficacité en vigueur dans le pays.

Le dossier d'enregistrement soumis par l'industriel doit s'appuyer, dans la majorité des cas, sur la structure du CTD (Common Technical Document) décrite dans la ligne directrice de l'ICH

(International Council of Harmonization) M4 (1) . Cette ligne directrice parue en 2000 a pour objectif d'harmoniser les dossiers d'enregistrement à l'international et ainsi d'en faciliter l'évaluation. Cette structure permet de visualiser rapidement où se trouvent les informations requises à l'évaluation, ce qui représente un gain de temps considérable à la fois pour les autorités de santé mais également pour les demandeurs.

Le CTD s'organise selon cinq modules décrits par l'ICH sous la forme d'un schéma triangulaire, présenté dans l'annexe 1 :

- **Module 1** : Le premier module est constitué d'informations administratives qui vont être propres aux exigences de la région pour laquelle l'industriel soumet son dossier. On peut y retrouver entre autres le Résumé des Caractéristiques du Produit, la Notice du Patient, la Stratégie d'Evaluation et de Minimisation des Risques.
- **Module 2** : Le deuxième module introduit le médicament de façon générale et propose un résumé des modules à suivre. Le module 2 est essentiel pour les autorités de santé s'appuyant sur le travail d'évaluation fait dans d'autres pays. En effet, les autorités faisant appel à ce type de procédures regarderont plus spécifiquement le deuxième module en plus des rapports d'évaluation du pays de référence.
- **Module 3** : Le module 3 est un module dédié à la démonstration de la qualité du médicament. Il est possible d'y retrouver les procédés de fabrication de la substance active ainsi que ceux du produit fini. On y retrouve aussi les procédés de contrôle qualité des différentes substances.
- **Module 4** : Le module 4 est un module consacré à la démonstration de la sécurité du médicament. Les informations non-cliniques du développement du médicament sont présentées, c'est-à-dire les données obtenues pendant les études précliniques *in vivo* ou *in vitro*.
- **Module 5** : Le module 5 est un module dédié à la démonstration de l'efficacité du médicament. Il est possible d'y retrouver les informations cliniques du développement du médicament.

Ce dossier est maintenant soumis dans la majorité des pays sous format eCTD, c'est-à-dire sous format électronique. Cela facilite la navigation dans le dossier par les autorités de santé et optimise ainsi le travail d'évaluation. Ce travail d'évaluation est essentiel pour assurer la garantie de la sécurité des patients. Il comporte néanmoins de nombreux défis à relever pour les autorités de santé, défis qui se complexifient dans le cas des médicaments biologiques.

## B.3 L'évaluation des médicaments biologiques par les autorités de santé

### B.3.1 Les enjeux de l'évaluation des médicaments par les autorités de santé

Pendant leur travail d'évaluation des médicaments biologiques, les autorités de santé sont confrontées à de nombreux enjeux :

- faire face à une charge de travail importante ;
- maintenir toujours le même niveau de qualité de travail ;
- travailler avec un niveau de maturité parfois insuffisant ;
- permettre aux patients d'accéder rapidement à de nouveaux traitements.

#### **La charge de travail des autorités de santé**

Lors de l'évaluation des produits de santé, les autorités cherchent à assurer la sécurité des patients en évaluant la balance bénéfice-risque du produit pour lequel une autorisation de mise sur le marché est demandée. Cette évaluation s'appuie, d'une part sur le dossier d'enregistrement soumis, mais également d'autre part, sur les inspections des sites de production afin d'évaluer la conformité des éléments rapportés dans le dossier soumis, ainsi que les inspections des pratiques des industriels. Les évaluations et les inspections permettent la bonne régulation des produits de santé par les autorités de santé, mais elles représentent aussi une charge de travail très importante. Par ailleurs, les produits mis sur le marché font l'objet de mises à jour liées à la surveillance de ces traitements post-commercialisation et à l'état des connaissances.

L'accumulation des produits sur le marché et l'innovation croissante augmentent la charge de travail des autorités de santé et en font un enjeu réel.

### **Le maintien de la qualité des évaluations**

L'évaluation des produits de santé doit être réalisée avec minutie pour pouvoir garantir aux patients l'accès à des traitements répondant aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité du pays. L'autorité de santé se doit d'exercer ses fonctions de façon exemplaire. En effet, une évaluation insuffisante peut entraîner une défiance des patients envers leur système de santé. Des scandales sanitaires comme celui du Médiator® en 2010, illustrent comment le travail des autorités de santé influe sur le comportement des patients envers les médicaments (12) .

Le Médiator®, dont la substance active est le benfluorex, est un produit du laboratoire Servier qui était indiqué dans le traitement du diabète de type II. Le benfluorex possédant une nature amphétaminique, non présentée par le laboratoire, fut utilisé en dehors de son AMM comme traitement pour la perte de poids des patients. Cette utilisation déviée du produit a eu pour conséquence de limiter le signalement des effets indésirables de valvulopathie cardiaque aux autorités de santé, et a causé la mort de plus d'un millier de personnes. Si le laboratoire Servier a été condamné le 29 mars 2021 pour cette affaire, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), qui représente l'autorité de santé en France, a également été tenue responsable de ne pas avoir suspendu l'AMM assez rapidement malgré les alertes de pharmacovigilance reçues (13) . Ces fautes entraînent une défiance des patients envers les médicaments mis à leur disposition. Cette défiance peut alors poser des problèmes majeurs de santé publique tels que des difficultés à obtenir une couverture vaccinale suffisante pour une pathologie donnée, notamment dans le cas de pandémies telles que celle de la Covid-19. Les difficultés à vacciner l'ensemble de la population sont en effet liées en partie à des inquiétudes sur la sécurité du vaccin, les patients ne faisant pas confiance à l'évaluation des autorités de santé (14) .

Il est donc essentiel pour les autorités de santé de maintenir un système d'évaluation qualitatif constant, quelque soit le type de produit.

### **La maturité des autorités de santé**

La qualité du travail des autorités de santé repose sur la maturité de celles-ci. Pourtant, selon l'OMS en 2018, seuls 30% de ses pays membres avaient une autorité réglementaire forte (15) . Parmi les critères définissant la force d'une autorité réglementaire, on peut citer l'existence de comités scientifiques pour conseiller les autorités de santé dans leur évaluation, la transparence et l'indépendance des décisions prises par les autorités de santé, ou encore la présence d'un système d'alerte permettant le retrait rapide de produits du marché (16) . Certaines autorités de santé ne parviennent pas à se conformer aux standards internationaux, notamment pour des raisons financières et des problèmes de logistique. La réalisation des inspections à l'étranger représente un certain coût et les effectifs des autorités de santé peuvent être limités dans certains pays. L'OMS a réalisé en 2018 une évaluation des autorités de santé de ses pays membres et a défini quatre niveaux de maturité dans les performances de ces institutions (Tableau 1). L'OMS a constaté que, pour une autorité de santé dont les activités d'enregistrement et d'autorisation de mise sur le marché seraient de niveau 2, le passage au niveau 3 représenterait un coût de 180 milles dollars américains (17) .

Le coût élevé du maintien de la maturité des autorités de santé peut ainsi être un frein à l'accès à la santé pour les populations des pays économiquement plus faibles.

**Tableau 1 : Niveau de maturité des autorités de santé selon le groupe de travail WHO Global Benchmarking Tool (17)**

ISO 9004	1	2	3	4
	WHO GBT	Approche informelle	Approche réactive	Système d'approche stable formelle
Certains éléments de système réglementaire existent		Système réglementaire national en évolution et réalisant partiellement certaines fonctions réglementaires essentielles	Système réglementaire stable, bien intégré et fonctionnel	Système réglementaire opérant à un niveau avancé de performance et d'amélioration continue
	Peuvent-être considérées comme fonctionnelles si s'appuient sur d'autres autorités de régulation pour certaines fonctions spécifiques		Cible de la résolution 67.20 de l'Assemblée Mondiale de la Santé	Autorité de régulation avancée / de référence

**L'accès rapide des patients aux nouveaux médicaments**

Enfin, dans l'objectif de répondre aux enjeux de santé publique, les autorités de santé doivent évaluer rapidement les demandes d'autorisations de mise sur le marché des produits qui conditionnent l'accès de ceux-ci aux patients. Néanmoins, la rapidité de l'évaluation des médicaments ne doit pas impacter sa qualité. Cela représente un défi pour les autorités de santé dont les ressources peuvent être limitées dans les pays les plus défavorables économiquement. Des différences dans la rapidité d'évaluation d'un même médicament existent alors entre les différents pays.

Le retard des enregistrements de produits de santé pour les pays les moins riches est une réalité. Ce retard est appelé “drug lag”, c’est-à-dire le retard dans la mise à disposition d’un médicament dans un pays. Par exemple, en Inde, entre 2004 et 2018, une étude a présenté un décalage relatif de quatre ans entre l’Inde et les Etats-Unis, c’est-à-dire, une différence de quatre ans entre l’introduction d’un médicament en Inde et celle aux Etats-Unis. Ce retard s’explique notamment par des différences de méthodologie entre les autorités de santé et l’existence d’une voie d’enregistrement prioritaire aux Etats-Unis pour les médicaments répondant par exemple à des besoins non-couverts accélérant la procédure. Parmi les médicaments étudiés ayant eu un décalage important se trouve le golimumab. Il s’agit d’un traitement prescrit principalement pour la prise en charge de l’arthrite rhumatoïde. Le golimumab a été autorisé en Inde près de cinq ans après les Etats-Unis. Certains traitements tels que l’ustekinumab, indiqué dans la prise en charge du psoriasis ont quant à eux été autorisés aux Etats-Unis dès 2009 mais n’étaient toujours pas autorisés en Inde en 2018 malgré l’impact lourd de cette maladie en Inde (18) .

L’évaluation des produits de santé présente donc de nombreux enjeux pour les autorités de santé. Celles-ci doivent gérer une charge de travail croissante tout en conservant un haut niveau de qualité de réalisation. Le niveau variable de maturité des autorités de santé constitue un défi pour certains pays, notamment pour permettre à leurs patients d’accéder rapidement aux nouvelles solutions thérapeutiques proposées par les industries de santé. Parmi les différents produits de santé, on observe davantage de retard dans la mise sur le marché des médicaments biologiques d’un pays à un autre. En effet, l’enregistrement des médicaments biologiques représente un défi pour les autorités de santé, en particulier pour celles dont la maturité est la plus faible.

### B.3.2 Le défi de l’évaluation des médicaments biologiques pour les autorités de santé

La complexité des médicaments biologiques s’ajoute aux enjeux généraux de l’évaluation des produits de santé par les autorités de santé.

## Différences entre les médicaments biologiques et les médicaments issus de synthèse chimique

Les médicaments biologiques diffèrent des médicaments chimiques simples par bien des aspects. Tout d'abord, leur structure est bien plus complexe que celle des molécules chimiques. Contrairement aux molécules chimiques simples, les molécules biologiques sont des macromolécules complexes avec différents niveaux d'organisation structurale. La taille des molécules issues du vivant est également plus importante. La figure 3 illustre ces différences et met en évidence la complexification des molécules biologiques.

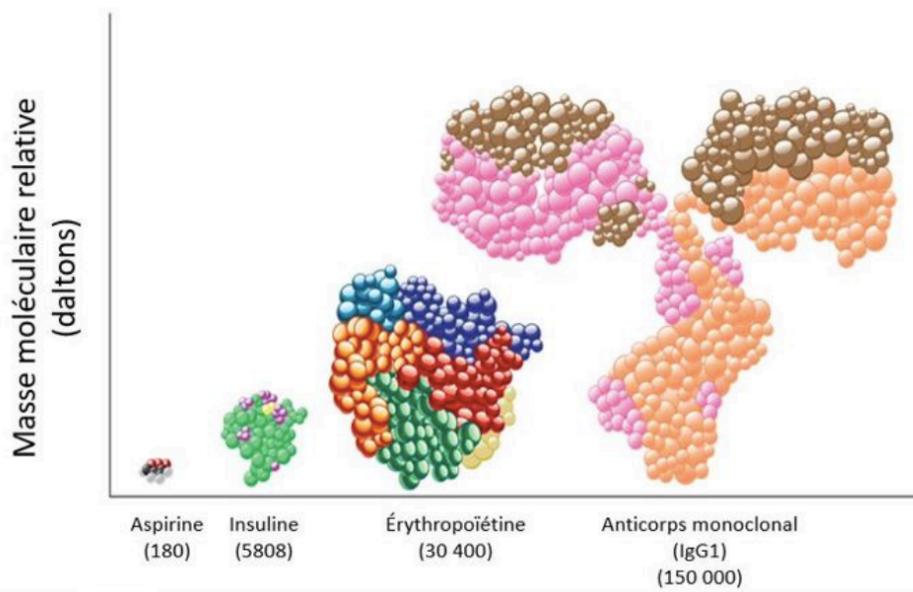


Figure 3 : Comparaison des tailles et des structures des molécules chimiques et biologiques (19)

L'insuline utilisée comme traitement à partir du début du XXème siècle est cinq fois plus petite que l'érythropoïétine, fabriquée depuis 1980, elle-même cinq fois plus petite qu'un anticorps monoclonal tel que l'IgG1 produit plus tard à la fin du siècle.

Par ailleurs, les molécules biologiques sont des structures instables et immunogènes dont la synthèse complexe permet d'obtenir une diversité de variants moléculaires proches. En comparaison, les molécules d'origine chimique ont une structure simple et légère, généralement stable.

### **La complexité des dossiers d'enregistrement des médicaments biologiques**

La production de médicaments biologiques a permis de développer un large éventail de solutions thérapeutiques. Cependant, il est toujours difficile de prédire leurs propriétés biologiques et leur efficacité clinique en se basant sur leur structure. De plus, les procédés de production de ces médicaments se basent sur des systèmes biologiques qui comportent une variabilité inhérente ce qui rend difficilement prédictible l'efficacité et la qualité des produits. La moindre variation environnementale peut en effet avoir un impact majeur sur la qualité finale du lot. Cela a pour conséquences que chaque lot doit être contrôlé de façon consolidée, et que des contrôles aux différentes étapes de la production doivent également être mis en place. La complexité du produit et des procédés de production implique le développement de techniques de laboratoires complexes pour assurer leur contrôle. Ce contrôle concerne la caractérisation analytique du produit fini et/ou de la substance produite, la validation des processus de production mais également le contrôle de la matière première utilisée. Il faut en effet contrôler la qualité, la pureté, l'absence d'agents pathogènes des matières premières biologiques utilisées (20) . Il faut en moyenne 250 tests et contrôles pour la production d'une molécule biologique contre 50 pour les molécules chimiques.

Au delà de la production complexe des médicaments biologiques, leur évaluation clinique présente également de nombreux défis. Les tests précliniques sont peu prédictifs de la réponse immunitaire chez l'homme. Cette réponse immunitaire peut être très variable à cause, entre autre, des impuretés tels que les agrégats, et des excipients du produit administré. La variabilité de la réponse est également plus ou moins importante selon les patients, la maladie, l'état immunitaire du patient. L'efficacité du traitement peut également être très variable (21) .

Tous ces points représentent autant d'éléments complexes à évaluer pour les autorités de santé pour la mise sur le marché de ces produits issus du vivant.

### **Cas des médicaments biosimilaires**

L'évaluation des médicaments génériques repose principalement sur les études de bioéquivalences. Le CTD n'est alors pas soumis dans son entièreté aux autorités de santé. Les modules 4 et 5 ne sont pas présentés aux autorités régulatrices.

Dans le cas des médicaments biosimilaires, le demandeur doit soumettre l'intégralité du CTD aux autorités, à l'exception du module 2. Il doit fournir l'ensemble des caractéristiques physico-chimiques, biologiques, ainsi que la preuve de l'équivalence du produit avec le princeps. Le demandeur doit démontrer la qualité de production de son biosimilaire, et la comparabilité de son efficacité et de sa sécurité par la réalisation d'essais précliniques et cliniques. Les biosimilaires sont donc tout aussi complexes à évaluer que les médicaments biologiques de référence. Les perspectives d'avenir de leur développement laissent présager une hausse des demandes d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités de santé.

Les médicaments biologiques sont donc un large éventail de produits issus du vivant qui sont amenés à être de plus en plus développés et intégrés dans la prise en charge des patients. Les patients concernés par les médicaments biologiques sont de plus en plus nombreux, et les produits sont rentables pour les industriels. Ils représentent par ailleurs une opportunité d'innovation ce qui amplifie leur essor. Pour être mis sur le marché, les médicaments biologiques sont soumis aux différentes étapes du développement d'un médicament, et doivent être évalués par les autorités de santé locales sur la base du CTD. Les autorités doivent rendre une décision rapide et qualitative en dépit d'une charge de travail importante et d'un niveau de maturité inégal d'un pays à un autre. Ces difficultés sont renforcées lorsqu'il s'agit de médicaments biologiques. En effet, qu'il s'agisse des molécules originales ou de biosimilaires, les molécules issues du vivant se différencient des molécules simples par leur complexité de structure, de production, et d'évaluation clinique. Cette complexité nécessite pour les pays de mettre en place des systèmes d'évaluations reposant sur le travail des autres autorités de santé afin de bénéficier de leur expertise, de diminuer leur charge de travail et d'accélérer leurs processus d'évaluation pour permettre aux patients d'accéder rapidement à de nouveaux traitements.

## II. Les procédures de reliance

---

Afin d'assurer à leur population un accès rapide à des produits de santé répondant aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité, différentes autorités de santé ont entrepris de collaborer avec certains de leurs pairs internationaux. Cette collaboration peut se présenter sous différentes formes, avec une approche collaborative allant du partage d'informations à la reconnaissance mutuelle en passant par le travail partagé. Ces procédures s'appuyant sur le travail d'autorités de santé partageant des pratiques d'évaluation similaires sont appelées communément « procédures de reliance ». Ces procédures de reliance peuvent représenter, notamment pour les pays émergents, un facteur clé pour réduire le retard de la mise à disposition des produits de santé sur leur territoire.

### A. Les Bonnes Pratiques de Reliance

Les procédures de reliance peuvent permettre d'améliorer l'efficacité des autorités de santé locales en évitant la duplication du travail d'évaluation. Pour encadrer et promouvoir ces pratiques, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dont l'un des principaux rôles est de promouvoir la santé dans le monde, a rédigé des Bonnes Pratiques de Reliance dans l'annexe 10 du cinquante-cinquième rapport de son comité d'expert sur les spécifications à destination des préparations pharmaceutiques (22) . Cette annexe a pour objectif de guider les autorités sur les principes de la reliance et les soutenir dans le développement de procédures s'appuyant sur ces principes.

#### A.1 Définitions

##### A.1.1 La reliance

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la reliance comme la procédure par laquelle une autorité réglementaire nationale de santé peut tenir compte et accorder un poids important

aux évaluations effectuées par une autre autorité ou institution de confiance, ou à tout autre information faisant autorité pour prendre sa décision. Les autorités s'appuyant sur la reliance demeure indépendante, responsable et en charge des décisions prises, mêmes lorsqu'elles s'appuient sur les décisions et les informations des autres autorités (22) .

### A.1.2 Les autorités de référence

La reliance permet aux autorités de santé de s'appuyer sur le travail d'autorités de référence. Ces autorités sont considérées comme telles lorsqu'elles répondent à certains critères :

- avoir une réputation connue au sein de la communauté internationale,
- avoir une expérience de travail établie avec une autre autorité de référence ou l'OMS,
- mettre à disposition ses rapports d'évaluation,
- partager les mêmes pratiques d'évaluation.

Chaque autorité de santé s'appuyant sur la reliance possède ainsi une liste de pays de référence pour lesquels elle reconnaît le travail d'évaluation.

## A.2 Principes de la reliance

L'OMS décrit dans son rapport plusieurs grands principes de l'utilisation de la reliance pour permettre aux autorités de santé de développer des stratégies et d'utiliser de façon optimale leurs ressources.

### A.2.1 Universalité

L'utilisation de la reliance est pertinente pour tous types d'autorités réglementaires existantes, peu importe leur degré de maturité. La reliance peut alors servir à améliorer ses performances ou à accéder à une expertise indisponible localement. En plaçant l'universalité comme premier principe de la reliance, l'OMS appelle les autorités de santé matures à ne pas se reposer

uniquement sur leurs propres capacités pour améliorer l'accès aux soins des patients. L'OMS invite les autorités de santé immatures à déployer leurs ressources dans la création de procédures utilisant cette approche de travail collaboratif.

### A.2.2 Souveraineté des décisions

La reliance n'implique pas la dépendance aux autres autorités. Chaque autorité de santé reste indépendante et responsable dans ses décisions. Cela signifie que l'autorité de santé ne perd pas son pouvoir de décision en pratiquant la reliance et qu'elle sera tenue responsable de toutes les conséquences que pourront avoir les mises sur le marché des produits de santé sur son territoire.

### A.2.3 Transparence

Pour gagner en efficacité, les autorités se doivent d'être transparentes sur les standards et les procédures qu'elles utilisent lorsqu'elles utilisent la reliance. La transparence facilite le travail de l'autorité de santé collaborant et permet de construire et d'améliorer la confiance entre les autorités. Elle se traduit par le partage des informations réglementaires à travers la publication des rapports d'évaluation dans une langue accessible aux autres pays. Ces documents peuvent alors servir de base d'évaluation aux autres autorités. Lorsque ces rapports sont trop confidentiels pour être partagés de façon publique, les autorités de santé doivent pouvoir avoir accès aux rapports de leurs homologues internationaux par l'intermédiaire du demandeur.

### A.2.4 Respect des bases légales nationales et régionales

Pour assurer la bonne mise en œuvre de la reliance dans la gouvernance de santé locale, la pratique de la reliance doit être réalisée en harmonie avec les cadres juridiques et politiques locaux. S'il n'existe pas de loi locale autorisant les pratiques de reliance, celles-ci devraient être alors appliquées au maximum sur la base de l'interprétation des cadres réglementaires et législatifs déjà en vigueur. Si ces cadres interdisent l'utilisation de la reliance, dans ce cas une révision législative doit être envisagée dans un délai raisonnable. Ce principe a pour but d'éviter

qu'une autorité de santé utilise la reliance en remplacement des autres procédures existantes localement. La reliance devrait être utilisée pour accroître les capacités et l'efficacité des autorités locales et non pas pour diminuer les ressources locales.

#### A.2.5 Cohérence

Les pratiques de reliance doivent pouvoir s'appliquer à des catégories précises et définies de produits et de processus. La portée des pratiques de reliance étant définie, elles doivent être appliquées de manière uniforme pour les produits de la même catégorie. Cela signifie, par exemple, que si un pays accepte l'utilisation de la reliance pour les produits biologiques, le pays ne devrait pas refuser de collaborer avec une autorité de référence pour quelconque autre produit biologique.

#### A.2.6 Compétences

La mise en œuvre de la reliance implique que les autorités réglementaires aient les compétences nécessaires à la prise de décision basée sur les informations fournies par les autorités étrangères. De ce fait, les autorités devraient maintenir leur expertise scientifique également sur les activités pour lesquelles elles n'utilisent pas la reliance et pour conserver un système réglementaire robuste.

En se basant sur ces principes, les pays peuvent ainsi mettre en place des procédures d'enregistrement des produits de santé s'appuyant sur la reliance. Ces procédures peuvent prendre différentes formes.

## **B. Les différents types de reliance**

Les procédures de reliance peuvent se décliner sous différentes formes s'appuyant sur la collaboration avec les autres autorités de santé de façon plus ou moins importante. Le concept de reliance s'appuie sur la confiance pouvant exister entre les autorités de santé. Plus le niveau de

confiance est élevé, plus le niveau de reliance est élevé. La reliance permet ainsi d'augmenter l'efficacité des autorités de santé comme l'illustre la figure 4 extraite de l'annexe 10 du rapport de l'OMS. La reconnaissance mutuelle correspond ainsi au niveau de reliance le plus élevé tandis que les travaux d'évaluation partagée ou abrégée correspondent au niveau de reliance le plus faible.

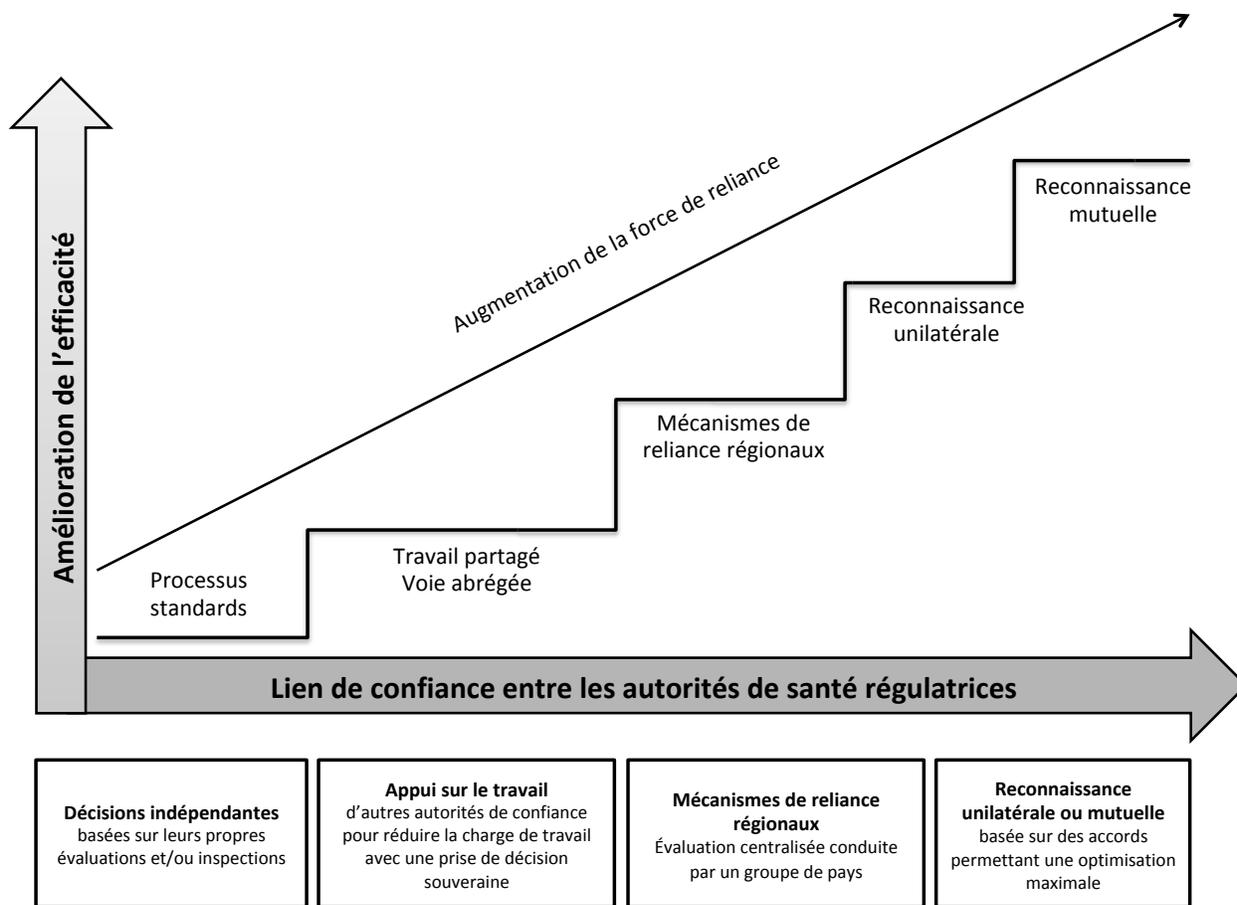


Figure 4 : Concept clé de la reliance

## B.1 Les procédures de reconnaissance mutuelle et unilatérale

### B.1.1 Principe des reconnaissances mutuelles et unilatérales

La reconnaissance mutuelle est le principe par lequel deux pays faisant partie d'un accord mutuel peuvent reconnaître les décisions prises par les autorités réglementaires de l'autre pays. Cela signifie qu'un pays peut accepter l'enregistrement d'un produit sur la simple vérification de la preuve de l'autorisation dans l'autre pays. Cette reconnaissance peut être également unilatérale, c'est-à-dire qu'un seul des pays reconnaîtra les décisions de l'autre pays.

### B.1.2 Exemples de la reconnaissance mutuelle eurasienne et de la procédure de vérification de Singapour

#### **Reconnaissance mutuelle**

Il existe au sein de l'Eurasie une procédure de reconnaissance mutuelle pour l'enregistrement des médicaments. L'EAEU (Eurasian Economic Union) a été créée en 2014 et est dirigée par le CEE, l'Eurasian Economic Commission. Cette organisation est constituée de la Russie, du Kazakhstan, de la Biélorussie, de l'Arménie et du Kirghizistan ce qui représente ainsi plus de 190 millions de patients (23) .

Cette procédure permet à un industriel d'étendre l'autorisation de mise sur le marché de son produit dans plusieurs pays membres de l'EAEU, dès lors que ce produit est autorisé dans au moins un des pays membres. Après l'obtention de cette AMM, l'industriel donne accès à l'eCTD aux autres états membres ainsi qu'au rapport d'évaluation scientifique du pays de référence. Seul le premier module doit être adapté localement à chaque autorité nationale. Si un des états membres refuse l'AMM pour son territoire, c'est le CEE qui arbitre la décision finale pour l'ensemble des états membres.

### **Reconnaissance unilatérale**

La HSA, Health Sciences Authority, qui est l'autorité réglementaire de Singapour, propose aux demandeurs une procédure de reconnaissance unilatérale pour les demandes d'obtention d'AMM initiales : la procédure d'évaluation par vérification. Cette procédure permet au demandeur de faire approuver son produit à Singapour dès lors qu'il est éligible à la procédure et approuvé dans deux pays de référence.

Pour être éligible à l'utilisation de cette procédure, le produit doit répondre à différents critères (24) :

- être approuvé dans au moins deux pays de référence au moment de la soumission du dossier à la HSA,
- être approuvé depuis moins de trois ans dans le pays de référence principal choisi par le demandeur,
- être en tout point similaire au produit approuvé par le pays de référence principal choisi par le demandeur,
- ne pas avoir besoin d'une évaluation complémentaire par la HSA dû à une différence de balance bénéfice-risque pour une maladie épidémiologique local, par exemple dans le cas de certains vaccins,
- ne pas avoir eu son AMM suspendue, supprimée ou approuvée par un processus d'appel ou en attente de report pour des raisons d'innocuité ou d'efficacité.

Le demandeur doit être en mesure de fournir à la HSA les modules 1 à 3 complets, le résumé du module 5, et les évaluations scientifiques du pays de référence principal, choisi parmi le Canada, les Etats-Unis, le Royaume-Uni, l'Union Européenne, ou l'Australie.

## B.2 Les procédures régionales centralisées

### B.2.1 Principe des procédures régionales centralisées

Les procédures régionales centralisées permettent à l'industriel demandeur d'enregistrer de façon accélérée son produit dans plusieurs pays d'une même région partageant les mêmes pratiques réglementaires. Ces mécanismes de reliance régionaux existent principalement entre les pays disposant préalablement d'accords économiques et de facilitation des échanges commerciaux. L'enregistrement des médicaments par l'utilisation de procédures régionales centralisées peut reposer sur une décision réglementaire prise de façon collaborative entre les pays mais aussi sur la prise d'une décision nationale sur recommandation des autres états de la région.

### B.2.2 Exemple des procédures centralisées européenne et des pays du Golfe

#### **La procédure centralisée européenne**

La procédure centralisée européenne permet à un industriel d'enregistrer simultanément son produit dans l'ensemble des pays membres de l'Union Européenne avec un seul dossier soumis. Cette procédure est encadrée par l'EMA, l'Agence Européenne des médicaments, qui est une instance européenne décentralisée composée de 36 membres des états de l'Union Européenne et de trois pays observateurs (la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein).

Lors de la procédure centralisée, un eCTD est soumis à l'EMA pour l'ensemble des marchés des pays membres. Cet eCTD est évalué par un pays rapporteur ainsi qu'un pays co-rapporteur s'appuyant tous deux sur les différents comités d'experts existants à l'EMA. Un vote est ensuite réalisé par l'ensemble des pays membres pour émettre un avis favorable ou non. Si l'avis est favorable, une autorisation de mise sur le marché est ensuite accordée par la Commission Européenne pour une durée de 5 ans renouvelable. Si le vote émis ne fait pas consensus, c'est la Commission Européenne qui prend la décision finale.

Dans le cas de l'enregistrement des médicaments biologiques auprès de l'EMA, le demandeur a l'obligation d'utiliser la procédure centralisée. Cette obligation permet ainsi d'accélérer l'accès aux produits innovants dans les pays membres indifféremment de leur pouvoir économique.

### **La procédure centralisée des pays du Golfe**

En 1976, l'Arabie Saoudite, le Koweït, Oman, les Emirats Arabes Unis, Bahreïn et le Qatar, s'unissent pour créer le Gulf Health Council (GHC) représentant ainsi une population de 57,6 millions de patients (25) . Le Yémen rejoint par ailleurs l'organisation en 2003 en tant qu'état observateur. L'objectif du GHC est d'améliorer l'intégration et la promotion de la santé à l'ensemble des citoyens des états membres (26) . En 1998, le Gulf Central Committee for Drug Registrations (GCC-DR) est créé, constitué de deux membres de chaque pays. Ce comité a pour but de permettre aux pays du Golfe d'avoir accès à des produits efficaces et sécuritaires à des prix raisonnables.

Le GCC-DR propose une procédure centralisée pour l'enregistrement simultané d'un médicament au sein de l'ensemble des pays membres. Pour pouvoir soumettre son produit par la procédure centralisée, le demandeur doit répondre à deux conditions préalables (27) :

- Avoir le site de fabrication du produit fini enregistré centralement dans les pays du Golfe.
- Avoir le médicament à soumettre enregistré et commercialisé dans le pays d'origine ou dans un pays de référence depuis au moins un an avant le dépôt de la demande.

Le demandeur dépose son dossier au format eCTD auprès du secrétariat du GCC-DR qui vérifie que l'ensemble des documents requis est présent. Puis, la demande d'AMM est évaluée par deux pays membres du GCC-DR qui auront le rôle de rapporteurs. Les pays rapporteurs sont choisis successivement par ordre alphabétique dans un objectif de roulement. Si le GCC-DR approuve la demande d'AMM, le prix du produit est ensuite approuvé à un niveau national marquant ainsi la fin de la procédure d'enregistrement.

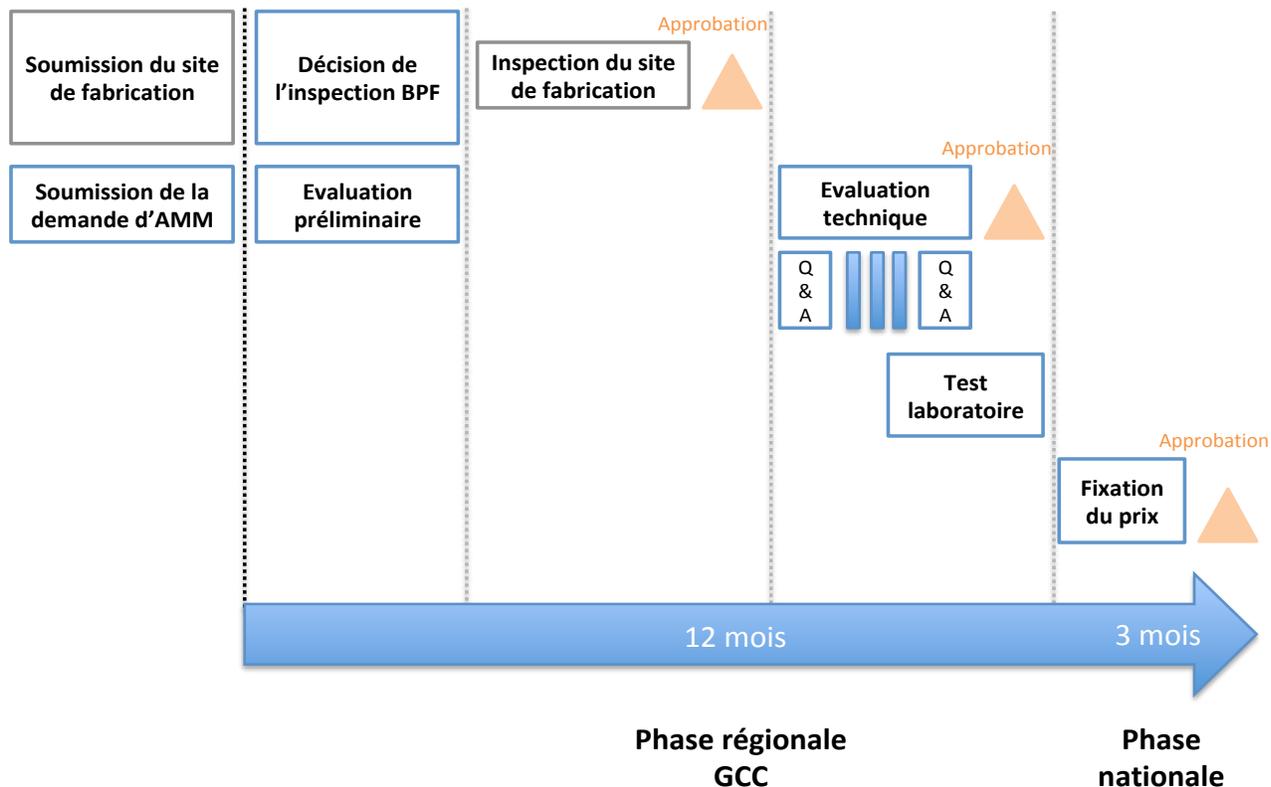


Figure 5 : Déroulement de la procédure centralisée du GCC-DR (28)

## B.3 La procédure abrégée

### B.3.1 Principe de la procédure abrégée

La procédure abrégée, ou « abridged pathway », permet au demandeur d'accélérer l'enregistrement de son produit dans un pays en fournissant la preuve d'approbation du produit dans un pays de référence aux autorités réglementaires du pays ciblé pour l'enregistrement. Les autorités réglementaires vérifient par la suite que le produit a bien été approuvé dans le pays de référence, mais ils doivent également évaluer que le produit réponde bien aux exigences spécifiques locales telles que la stabilité du produit dans les conditions climatiques du pays. Cette

évaluation supplémentaire locale peut être ainsi celle du module 3 du CTD ou des rapports d'inspections des Bonnes Pratiques de Fabrication du produit.

### B.3.2 Exemple de la procédure abrégée à Singapour

La procédure d'enregistrement abrégée est proposée par la HSA pour l'obtention d'une AMM à Singapour. Elle permet au demandeur de soumettre uniquement les trois premiers modules du CTD et un résumé des études précliniques et cliniques. Pour être éligible, il suffit d'avoir obtenu une AMM dans au moins un des pays de référence de la HSA au moment de la soumission.

La HSA s'appuie alors sur l'évaluation des études de sécurité et d'efficacité des autorités du pays de référence choisi pour sa décision. A la différence de la procédure de vérification, la HSA réalise une évaluation complémentaire de la qualité du produit basée sur le module 3 pour déterminer si le produit répond correctement aux spécificités locales.

## B.4 Les procédures de travail partagé

### B.4.1 Définition

Les procédures de travail partagé, autrement appelées « worksharing », sont des procédures où deux autorités réglementaires ou plus partagent la réalisation d'une tâche réglementaire. Ces procédures reposent sur la collaboration et l'échange mutuel d'informations entre les autorités de santé. Parmi les procédures de travail partagé se trouve l'évaluation conjointe, ou « joint assessment ». Ce type de procédure implique la soumission et l'évaluation simultanées d'une même demande d'AMM à deux autorités ou plus. Les autorités de santé peuvent ainsi combiner la liste des questions qu'elles soumettront au demandeur dans le cadre de l'évaluation qu'elles réaliseront en parallèle et réduire la duplication de leurs efforts.

## B.4.2 Exemples de procédures de travail partagé

Il existe deux organisations d'autorités réglementaires internationales qui permettent d'enregistrer un médicament dans plusieurs pays en s'appuyant sur une évaluation simultanée par travail partagé : le Consortium ACCESS et le projet ORBIS.

### **Le Consortium ACCESS**

Le Consortium ACCESS est une initiative collaborative de taille moyenne regroupant plusieurs autorités de santé partageant la même vision et les mêmes pratiques réglementaires des produits de santé (29) . Il permet aux industriels de la santé de soumettre certains produits de santé de façon simultanée dans cinq pays : l'Australie, le Canada, Singapour, la Suisse et le Royaume-Uni. Les autorités de santé de chacun de ces pays se partagent ensuite l'évaluation du CTD et discutent de la liste des questions à soumettre au demandeur en s'appuyant sur les rapports d'évaluation rédigés. Cela réduit ainsi considérablement la charge de travail des autorités partenaires, tout en leur permettant de conserver leur indépendance pour la décision finale d'AMM sur leur territoire.

### **Le Projet ORBIS**

Le projet ORBIS est une initiative de la FDA focalisée sur l'enregistrement des produits oncologiques. Elle permet l'enregistrement du produit jusque dans sept pays : les Etats-Unis, l'Australie, le Brésil, le Canada, Israël, Singapour, la Suisse, et le Royaume-Uni. Les pays membres étudient intégralement le dossier soumis tout en échangeant des informations entre eux. Ils se réunissent régulièrement et évaluent le dossier parallèlement.

Les procédures de reliance sont donc des moyens d'améliorer l'accès aux nouvelles thérapies. Elles s'appuient sur de nombreux principes décrits par l'OMS tel que l'universalité de leur application, la souveraineté des décisions, la transparence des informations, le respect des bases légales nationales et régionales des pays participants, la cohérence des évaluations par reliance, et enfin les compétences des autorités de santé. Une fois ces principes respectés, l'utilisation de la reliance dans les procédures d'évaluation des produits de santé peut prendre de nombreuses

formes. Celles-ci s'appuient sur la confiance entre les autorités de santé de façon plus ou moins avancée. Cependant, toutes permettent de favoriser l'accélération de l'accès aux produits de santé pour les patients en épargnant les ressources dont disposent les autorités de santé. La reliance peut ainsi être un atout majeur pour les autorités de santé souhaitant accélérer la diffusion de nouvelles solutions thérapeutiques, telles que les produits biologiques, à leurs patients. Au travers de l'étude des procédures de travail partagé ACCESS et ORBIS, nous verrons comment l'utilisation de la reliance peut permettre de faciliter l'accès aux patients des produits biologiques et quelles sont les limites de ces procédures.

# III. L'utilisation des procédures de travail partagé du Consortium ACCESS et du projet ORBIS pour l'enregistrement des produits biologiques

---

## A. L'enregistrement des produits biologiques par le Consortium ACCESS

### A.1 Le Consortium ACCESS

Face à la globalisation des produits thérapeutiques, à l'émergence des nouvelles technologies et à l'augmentation du besoin d'échanges entre les autorités réglementaires, plusieurs autorités de santé ont décidé de mettre en place une initiative collaborative réglementaire. Un consortium a ainsi été créé en 2007 sous le nom de ACSS dans l'objectif d'assurer la continuité de la qualité d'évaluation des produits de santé par les pays membres malgré l'augmentation du nombre de demandes d'autorisation et de leur complexité. En octobre 2020, suite à sa sortie de l'Union Européenne, l'autorité de santé du Royaume-Uni, la MHRA (Medicine and Health Regulatory Authority) a rejoint la coalition. En effet, le Brexit a eu pour conséquence d'exclure le Royaume-Uni des procédures de reliance de l'EMA ce qui a impliqué une augmentation de la charge de travail pour les autorités de santé britanniques. Pour pouvoir continuer ses pratiques de reliance, la MHRA a donc rejoint le Consortium ACSS et a commencé à participer au travail partagé

d'évaluation des candidatures dès janvier 2021. L'intégration de ce nouveau participant s'est accompagnée d'une modification du nom du consortium pour ACCESS (24) .

Aujourd'hui, les membres du Consortium ACCESS sont les suivants :

- TGA - Therapeutic Good Administration (Australie)
- HC - Health Canada (Canada)
- HSA - Health Science Authority (Singapour)
- Swissmedic - (Suisse)
- MHRA - Medicine and Health Regulatory Authority (Royaume-Uni)

Avec cinq autorités de santé participantes, le Consortium ACCESS peut permettre l'accès à de nouveaux traitements à plus de 150 millions de patients (30) .

Le Consortium se fixe pour objectifs :

- D'apporter une alternative efficace et efficiente aux autorités de santé membres travaillant indépendamment sur des projets réglementaires et scientifiques similaires.
- De permettre aux autorités de santé membres de s'appuyer sur les meilleures expertises scientifiques et techniques mondiales pour prendre de meilleures décisions réglementaires, y compris dans l'évaluation des risques tout au long du cycle de vie des produits.
- D'améliorer l'efficacité et l'efficience des autorités de santé membres en apportant un cadre permettant le travail partagé, la prise de décision facilitée et des résultats concrets.
- De permettre aux autorités de santé membres de partager leurs connaissances uniques sur des domaines scientifiques spécifiques tels que la surveillance post-AMM, leurs bonnes pratiques réglementaires, pour contribuer de façon significative à la résolution des problèmes mondiaux de santé.
- De créer ou compléter un réseau d'autorités de santé dialoguant sur la compréhension des fondements des avis scientifiques tout au long du cycle de vie des produits.
- D'explorer de nouvelles initiatives et de nouveaux concepts (30) .

La réalisation de ces objectifs peut être permise en maximisant la coopération internationale pour favoriser les échanges de connaissances. Cela diminue ainsi la duplication des tâches et augmente les capacités des autorités réglementaires pour assurer aux patients un accès rapide à des produits répondant aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité des participants.

Le Consortium ACCESS réalise ses activités d'évaluation à la fois sur les produits de santé à destination de l'homme mais également sur les dispositifs médicaux. Les différents membres discutent des exigences scientifiques et techniques relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité pour chaque demande d'AMM, la surveillance réglementaire des essais cliniques, des sites de fabrication, et tout autre problématique.

## A.2 Les groupes de travail du Consortium ACCESS

Afin d'optimiser l'évaluation des demandes d'AMM, il existe différents groupes de travail au sein du Consortium permettant l'échange d'informations et le partage du travail sur des thématiques précises :

- les nouvelles substances actives (pour les nouvelles molécules ou nouvelles indications),
- les médicaments génériques,
- les biosimilaires,
- les compléments alimentaires,
- les technologies de l'information,
- l'International Council of Harmonization (ICH),
- les vaccins et traitements contre la COVID-19.

### A.2.1 Le groupe de travail sur les nouvelles substances actives

Le New Active Substance Working Group (NASWG) coordonne le partage des tâches pour l'évaluation des nouvelles substances actives. Cette collaboration implique l'examen simultané de médicaments innovants et de nouvelles indications, que ce soit pour des entités chimiques ou

biologiques. Ce groupe de travail favorise la coopération et la consolidation des relations entre les différents partenaires du Consortium ACCESS (29) .

#### A.2.2 Le groupe de travail sur les médicaments génériques

Le Generic Medicines Working Group (GMWG) a été créé dès 2012. Il vise à :

- aligner les approches réglementaires et les exigences techniques entre les pays,
- optimiser l'utilisation des ressources grâce au partage d'informations et de travail,
- mettre en place un réseau efficace d'autorités réglementaires partageant les mêmes idées (29) .

#### A.2.3 Le groupe de travail sur les biosimilaires

Le Biosimilars Working Group (BSWG) est un groupe de travail créé à titre provisoire en octobre 2017 et présidé par la TGA. Ce groupe a pour objectif de favoriser les échanges d'informations et l'évaluation conjointe des biosimilaires pour leur mise sur le marché et de discuter des problématiques réglementaires pouvant émerger avec ces produits (29) .

#### A.2.4 Le groupe de travail sur les compléments alimentaires

Le Complementary Health Products Working Group (CHPWG) est un groupe partageant les informations sur l'innocuité, la qualité, et l'efficacité des compléments alimentaires et leur composition. Ce groupe permet aux différentes autorités du Consortium de discuter de tout problème réglementaire relatif à ce type de produits (29) .

### A.2.5 Le groupe de travail sur les technologies de l'information

L'Information Technology (IT) Working Group a pour priorité d'offrir au Consortium ACCESS une plateforme sécurisée permettant notamment aux différents partenaires d'échanger des informations commerciales confidentielles (29).

### A.2.6 Le groupe de travail de l'ICH

Le International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Collaboration Working Group est une collaboration avec l'ICH. Il vise à promouvoir l'harmonisation des lignes directrices des différentes autorités de santé sur les sujets relatifs aux produits pharmaceutiques à destination de l'homme. Cette collaboration vise à faire le lien entre les connaissances et l'expertise des différentes autorités de santé en participant à l'élaboration des lignes directrices de l'ICH (29).

### A.2.7 Le groupe de travail sur les vaccins et traitements de la COVID-19

Le COVID-19 Vaccines & Therapeutics Working Group (CVTWG) se réunit pour partager des informations et discuter des questions de réglementation des vaccins et des traitements contre la COVID-19. Ce groupe dédié à la COVID-19 s'intègre dans l'investissement du Consortium ACCESS dans la pandémie (29). Le groupe de travail sur les vaccins et traitements de la COVID-19 a ainsi été un élément essentiel du Consortium depuis le début de la pandémie. Il a permis aux autorités de santé membres de travailler sur des méthodes d'accélération des demandes de mises sur le marché des médicaments et des vaccins contre la COVID-19 tout en gardant les mêmes exigences réglementaires.

En effet, la pandémie de la COVID-19 a encouragé le développement d'un grand nombre de nouveaux médicaments biologiques, qu'il s'agisse de vaccins ou de traitements. L'implication du Consortium ACCESS dans la pandémie soulève bien la nécessité pour les autorités de santé de

favoriser le partage des tâches pour assurer la mise à disposition rapide de médicaments biologiques à leur population malgré la complexité des dossiers.

### A.3 Les procédures d'évaluations des produits biologiques du Consortium ACCESS

Pour pouvoir soumettre un produit biologique à l'évaluation du Consortium ACCESS, il existe deux procédures. La première est la procédure NASWSI (New Active Substance Work Sharing initiative). Le groupe de travail sur les nouvelles substances actives (NASWG) est à l'origine de cette procédure permettant au demandeur de proposer la mise sur le marché de nouvelles substances actives ou de nouvelles indications. De nombreux nouveaux produits biologiques ont déjà été approuvés par cette procédure :

**Tableau 2 : Exemples de produits biologiques approuvés par la procédure NASWSI**

Substance active	Nom commercial	Laboratoire	Membres évaluateurs du Consortium	Date d'approbation
Isatuximab (31)	Sarclisa®	Sanofi	Australie (TGA) Canada (HC)	29/04/2020
Ofatumumab (31)	Kesimpta®	Novartis	Suisse (Swissmedic) Singapour (HSA) Australie (TGA) Canada (HC)	01/02/2021
Fibrinogène et Thrombine (32)	VeraSeal®	Johnson and Johnson	Suisse (Swissmedic) Australie (TGA) Canada (HC)	01/04/2021
Avalglucosidase alfa (32)	Nexviadyme®	Sanofi	Suisse (Swissmedic) Australie (TGA) Canada (HC)	17/11/2021

Si son produit est un biosimilaire, le demandeur devra utiliser la procédure BSWSI (Biosimilars Work Sharing Initiative) du groupe de travail sur les biosimilaires (BSWG). Aucun produit n'a encore été approuvé par cette procédure (33) . Les procédures NASWSI et BSWSI permettent aux autorités de santé membres de se partager l'évaluation des différents modules du dossier soumis au Consortium d'un nouveau produit biologique ou d'un biosimilaire. Elles présentent certaines différences qui seront développées dans ce document. Néanmoins, leur déroulement est similaire et suit un calendrier précis (34) :

- 3 à 6 mois avant la soumission du dossier par le demandeur – Phase 1 : Procédure préalable – confirmation de l'approche opérationnelle,
- De J0 à J255 - Phase 2 : Soumission et évaluation de la demande,
- De J255 à J300 – Phase 3 : Phases nationales.

#### A.3.1 Phase 1 : Procédure préalable – confirmation de l'approche opérationnelle

La première phase des procédures NASWSI et BSWSI doit se dérouler 3 à 6 mois avant la soumission du dossier à évaluer. Elle a pour objectif de permettre un échange préliminaire entre le demandeur et les autorités de santé pour visualiser les différentes étapes de l'évaluation et les problèmes qui pourraient être rencontrés.

On retrouve dans cette première phase trois étapes (34) :

- la réunion technique,
- la soumission de la déclaration d'intérêt,
- la réunion logistique.

##### **La réunion technique**

Il s'agit d'une réunion entre le demandeur et les membres du Consortium. Elle permet d'échanger sur les aspects techniques et scientifiques du dossier en vue de sa soumission afin d'optimiser la qualité de réalisation de celle-ci. Cette réunion peut avoir lieu avant ou après la soumission de la déclaration d'intérêt. Elle n'est pas obligatoire.

### **La soumission de la déclaration d'intérêt**

La soumission de la déclaration d'intérêt ou EoI (Expression of Interest), est une étape obligatoire et stratégique pour le demandeur. Il s'agit d'un formulaire dans lequel le demandeur va renseigner toutes les informations essentielles permettant au Consortium d'approuver ou non l'initiation de l'évaluation du produit par le biais des procédures collaboratives NASWSI ou BSWSI. Ce formulaire représente la différence principale entre les deux procédures puisqu'il sera différent en fonction de si l'on souhaite soumettre un biosimilaire ou une nouvelle substance active ou indication. Le formulaire pour la procédure NASWSI est visible en Annexe 2 et le formulaire pour la procédure BSWSI est visible en Annexe 3. Le formulaire de déclaration d'intérêt doit être soumis simultanément auprès de toutes les autorités de santé pour lesquels le demandeur souhaite recevoir une AMM.

Parmi les informations demandées dans le formulaire, le demandeur doit renseigner les informations nécessaires pour être contacté et identifier son produit en renseignant :

- le nom commercial du produit,
- la substance active,
- le Code ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), permettant de classer le médicament,
- la forme pharmaceutique et le dosage du produit,
- la voie d'administration,
- les indications et les posologies recommandées.

Si le demandeur souhaite utiliser la procédure NASWSI, il devra renseigner s'il s'agit d'une demande pour l'autorisation d'un nouveau produit ou bien d'une nouvelle extension. Il devra également préciser s'il souhaite avoir recours à une évaluation prioritaire. L'évaluation prioritaire peut permettre au demandeur d'accélérer l'autorisation de mise sur le marché de son produit et ainsi, d'optimiser la rentabilité de celui-ci. En effet, le temps d'évaluation de la demande d'AMM par les autorités de santé se déroule sur la période du brevet du produit qui est limitée dans le temps. Pour pouvoir utiliser la voie prioritaire, le produit soumis doit répondre aux critères d'éligibilité à l'utilisation des voies prioritaires de toutes les autorités de santé pour

lesquelles il souhaite soumettre son produit. La voie prioritaire ne peut-être demandée que pour TGA, Health Canada et Swissmedic.

**Tableau 3 : Critères d'éligibilité à la voie prioritaire des autorités membres du Consortium ACCESS**

Autorité de santé	Critères d'éligibilité à la voie prioritaire
TGA - Australie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Être un nouveau médicament ou une nouvelle indication,</li> <li>- être indiqué dans le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies graves ou mortelles, ou bien il n'existe pas de médicament sur le marché australien ayant le même profil, ou bien le produit présente une amélioration significative du profil bénéfice/risque par rapport aux produits existants,</li> <li>- des données cliniques préliminaires démontrent qu'il s'agit d'une avancée thérapeutique majeure (35) .</li> </ul>
HC – Canada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indication dans le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies graves ou mortelles pour lesquelles il n'existe pas de médicament sur le marché canadien ayant le même profil, ou bien le produit présente une amélioration significative du profil bénéfice/risque par rapport aux produits existants (36) .</li> </ul>
Swissmedic - Suisse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indication dans le traitement ou la prévention de maladies graves, invalidantes ou mortelles,</li> <li>- alternatives thérapeutiques inexistantes ou insatisfaisantes,</li> <li>- un bénéfice thérapeutique majeur démontré par un essai clinique pertinent existe (37) .</li> </ul>

Qu'il s'agisse de la procédure NASWSI ou BSWSI, le demandeur doit sélectionner les autorités de santé membres par lesquelles il souhaite que son produit soit évalué. Ce choix doit faire partie de la réflexion de la stratégie réglementaire du demandeur. En effet, l'évaluation étant collaborative, les autorités ne sont pas tenues de réaliser leur évaluation de façon confidentielle par rapport aux autres autorités régulatrices. Cela signifie que l'évaluation d'un pays peut

influencer la décision finale des autres membres. Le demandeur doit donc maîtriser parfaitement les forces et les faiblesses de son dossier pour pouvoir déterminer quels pays inclure dans la procédure. Il doit considérer :

- S'il inclut un pays réputé pour être particulièrement plus sévère sur certains modules, et qui s'avèreraient être une faiblesse dans le cas du dossier soumis. Choisir ce pays serait alors prendre le risque d'impacter négativement l'évaluation des autres membres.
- S'il inclut un pays moins sévère sur les modules faibles du dossier, qui serait probablement plus susceptible d'approuver le produit par une procédure nationale plutôt que par une procédure collaborative.

Le demandeur doit également choisir s'il souhaite une durée de 30 ou 60 jours pour pouvoir répondre à la liste de questions qui lui sera soumise par les autorités de santé évaluatrices. Si le demandeur choisit une durée de 60 jours, cela allonge la durée d'évaluation du produit et retarde le lancement de celui-ci sur les différents marchés. Encore une fois, il s'agit d'un choix stratégique qui doit être réalisé selon :

- la complexité du dossier,
- la robustesse du dossier,
- les ressources humaines qui seront disponibles pour être à la fois réactives et compétentes durant la période des réponses aux questions,
- la place du produit dans le portefeuille-produit et dans la stratégie réglementaire du demandeur.

Dans le formulaire, le demandeur doit consentir au partage des informations entre les différents membres du Consortium et à la publication des décisions prises par les autorités à l'issue de l'évaluation du produit.

Enfin, le demandeur doit présenter les différences pouvant exister entre les dossiers soumis aux autorités de santé sélectionnées. Le module 1 étant propre à chaque autorité, il peut s'agir de

différences dans les modules 3 à 5 (3 et 4 pour les biosimilaires) et pouvant exister compte-tenu de certaines exigences réglementaires nationales.

Pour les produits biosimilaires, le demandeur doit également identifier le produit de référence et justifier du choix de celui-ci.

### **La réunion logistique**

Il s'agit d'une réunion entre le demandeur et les membres du Consortium permettant de définir les dates jalons de l'évaluation de la demande. Cette réunion permet également de discuter des attentes liées aux exigences et au processus de partage de travail. Aussi, elle pourra permettre de déterminer le rôle des différents partenaires d'ACCESS et l'attribution des différents modules à évaluer. Cette réunion est vivement recommandée deux mois avant la soumission du dossier par le demandeur. Elle n'est cependant pas obligatoire, notamment dans le cas où des échanges ultérieurs entre les acteurs de l'évaluation auraient permis de déterminer les points évoqués précédemment.

Avant même la soumission de son dossier, le demandeur doit donc étudier sa stratégie réglementaire pour optimiser ses chances de voir sa demande d'utiliser une procédure d'évaluation Consortium ACCESS autorisée, mais aussi pour réduire le temps d'évaluation de son produit et améliorer ses chances d'être autorisé dans le plus de territoires possible.

### A.3.2 Phase 2 : Soumission et évaluation de la demande

La deuxième phase des évaluations NASWSI et BSWSI représente la partie collaborative de l'évaluation. Elle commence dès lors que le dossier à évaluer est déposé et que les autorités ont approuvé la demande d'évaluation marquant ainsi le J0, et se terminant à J255 par la clôture de la phase collaborative de l'évaluation. La partie collaborative des procédures comporte ainsi six jalons (34) :

- Jalon 1 : Présentation de la demande
- Jalon 2 : Acceptation de la demande

- Jalon 3 : Liste de questions consolidée remise aux demandeurs
- Jalon 4 : Réponse à la liste de questions consolidée
- Jalon 5 : Mise au point des rapports d'évaluation
- Jalon 6 : Conclusion du partage du travail officiel

### **Jalon 1 : Présentation de la demande**

Le demandeur doit présenter son dossier sous format eCTD simultanément à l'ensemble des autorités de santé membres renseignées sur son formulaire d'intérêt.

### **Jalon 2 : Acceptation de la demande**

Les autorités de santé ont 30 à 45 jours après le dépôt du dossier pour étudier la recevabilité de celui-ci. Elles doivent contrôler la présence de l'ensemble des documents administratifs et techniques demandés ainsi que le versement des frais d'utilisation de la procédure par le demandeur. Le premier jour de la procédure (J0) commence dès lors que les autorités informent le demandeur de l'acceptation de la demande d'évaluation.

A partir de J0, les autorités évaluent le module qui leur a été affecté pendant 90 jours. Elles étudient également le premier module qui leur est propre. Pendant cette période, les autorités rédigent un rapport d'évaluation et une liste de questions en s'appuyant sur leurs lignes directrices nationales.

A l'issue de ces 90 jours, les autorités se réunissent pour examiner les rapports d'évaluation et les listes de questions de leurs pairs. Les rapports d'évaluation et les listes de questions sont révisés par les membres du Consortium. Les autorités considèrent également si une évaluation supplémentaire de certains modules est jugée pertinente pour tenir compte des exigences réglementaires de l'ensemble des pays. Ces révisions doivent être réalisés en 25 jours.

Lors des cinq derniers jours du jalon 2, les autorités de santé consolident la liste des questions portant sur les modules 2 à 5 ainsi que sur les modules 1.

### **Jalon 3 : Liste de questions consolidée remise aux demandeurs**

Chaque autorité de santé envoie à son représentant local du demandeur la liste de questions consolidée commune à toutes les autorités participantes portant sur les modules 2 à 5, celle portant sur leur module 1, et éventuellement, leur propre liste de questions concernant les modules 2 à 5. Conformément à leur procédure nationale habituelle, la TGA et la MHRA fournissent également leur propre rapport d'évaluation.

Cas de la voie prioritaire : Si le demandeur a recours à la voie prioritaire, les autorités transmettent leurs questions de façon continue, de préférence à des moments fixes (p.ex. une fois par mois). Le demandeur a alors 15 jours pour répondre aux questions des autorités de santé à chaque fois qu'elles se présentent. Il est donc essentiel que le demandeur évalue la disponibilité de ses ressources humaines dans sa stratégie réglementaire lors du choix de la voie prioritaire.

### **Jalon 4 : Réponse à la liste de questions consolidée**

Selon le choix qu'il a formulé dans sa déclaration d'intérêt, le demandeur a 30 à 60 jours pour fournir des réponses complètes à la liste de questions des autorités de santé. En consultation avec les autorités, le demandeur peut néanmoins modifier la période de réponse. Les réponses aux questions communes sont envoyées individuellement à tous les pays participant à la procédure. Les réponses aux questions propres à une autorité de santé ne sont envoyées qu'à l'organisme concerné.

Les 25 jours suivants la réception des réponses, les autorités de santé évaluatrices sont tenues d'examiner les réponses et de mettre à jour leur rapport d'évaluation sur les modules dont elles sont responsables. Par ailleurs, elles rédigent un rapport d'évaluation sur les réponses liées à leur Module 1. Elles peuvent éventuellement rédiger des questions supplémentaires sur les différents modules.

Les rapports d'évaluations sur les réponses sont ensuite examinés par les autorités pendant 15 jours.

### **Jalon 5 : Mise au point des rapports d'évaluation**

Au cinquième jalon de la 2<sup>ème</sup> phase, trois situations peuvent se présenter :

- S'il reste des questions en suspens, les autorités évaluatrices peuvent soumettre une nouvelle liste de question supplémentaire au demandeur qui devra répondre à l'ensemble des organismes.
- S'il ne reste plus de questions en suspens, les autorités de santé doivent démarrer la phase 3 nationale de la procédure.
- S'il reste des questions en suspens pour une partie seulement des autorités de santé évaluatrices, celles-ci peuvent envoyer une liste de questions supplémentaires au demandeur qui répondra uniquement aux autorités concernées. Les autres organismes peuvent quant à elle initier la phase 3.

Le 5<sup>ème</sup> jalon dure 5 jours. Cette durée peut-être prolongée à 15 jours en cas de questions supplémentaires. Dans ce cas là, les organismes concernés devront également mettre à jour leurs rapports d'évaluation si besoin.

### **Jalon 6 : Conclusion du partage du travail officiel**

Le partage du travail entre les autorités de santé se conclut au démarrage de la phase national. Il marque ainsi la fin d'une période collaborative allant de 225 à 255 jours.

#### A.3.3 Phase 3 : Phases nationales

La phase 3 correspond aux phases nationales. Durant cette période, les organismes évaluent indépendamment si le produit soumis par le demandeur peut être autorisé sur leur territoire. La phase 3 comprend les réunions de comités d'experts consultatifs et les discussions concernant la mise au point des étiquetages entre le demandeur et le pays. L'étiquetage et le matériel de conditionnement du produit peuvent varier d'un pays à l'autre compte-tenu des différences d'exigences réglementaires pouvant exister entre les organismes.

Bien que le travail collaboratif soit clôturé au terme de la phase 2, des échanges de renseignements, y compris le partage des résultats des comités d'expertises, peuvent se réaliser entre les pays évaluateurs.

### **Jalon 7 : Décisions souveraines distinctes**

Chaque autorité de santé évaluatrice informe le représentant local du demandeur de sa décision d'accepter ou non l'autorisation de mise sur le marché du produit soumis. Cette décision est prise de façon souveraine et indépendamment de celles des autres pays participants. Il peut donc exister des différences de décisions finales entre les pays dans les procédures NASWSI et BSWSI.

Les décisions sont rendues environ au 300<sup>ème</sup> jour des procédures mais peuvent ne pas être simultanées. Elles peuvent également être accompagnées de la publication du rapport d'évaluation lorsque la réglementation locale l'exige.

## **A.4 Discussion autour des procédures du Consortium ACCESS**

Les procédures NASWSI et BSWSI diffèrent principalement par le formulaire de déclaration d'intérêt et par le nombre de modules évalués. Ces procédures sont cependant similaires par leur déroulement. Celles-ci suivent un calendrier précis permettant à la fois au demandeur et aux organismes d'avoir une meilleure visibilité du processus d'évaluation. L'utilisation des procédures du Consortium ACCESS pour la soumission de produits biologiques avantage ainsi le demandeur dans la réalisation de sa stratégie réglementaire pour l'extension territoriale de son produit. Elle permet également aux autorités de santé d'accélérer l'accès de sa population à des produits innovants en optimisant l'utilisation de leurs ressources humaines.

De part son succès, le Consortium ACCESS a inspiré la création d'une autre procédure de travail partagé permettant également l'enregistrement international de produits biologiques indiqués dans le traitement des maladies oncologiques : le projet ORBIS.

## B. L'enregistrement des produits biologiques par le projet ORBIS

### B.1 Le projet ORBIS, une initiative américaine

La Food and Drug Administration (FDA), est l'autorité en charge de l'évaluation des produits de santé aux Etats-Unis. En 2016, elle autorise la création du Centre d'Excellence en Oncologie (OCE) dont le rôle est de permettre d'accélérer l'évaluation des produits de santé indiqués dans les cancers oncologiques et hématologiques. L'OCE est également en charge de la conduite des projets et des programmes de recherche et de sensibilisation pour faire progresser le développement et la réglementation des produits de santé destinés aux patients atteints de cancer (38) .

En mai 2019, inspiré par le Consortium ACCESS, l'OCE met en place le projet ORBIS pour offrir un encadrement à la soumission et à l'examen simultané des produits oncologiques entre les pays internationaux. La création du projet ORBIS a pour but de permettre aux patients atteints de maladie oncologique d'accéder plus rapidement à des nouveaux traitements dans des pays où il peut exister un retard important dans l'approbation des produits de santé.

Le Projet ORBIS a débuté par le travail collaboratif de la FDA (Etats-Unis) avec la TGA (Australie) et Health Canada (Canada). D'autres pays ont ensuite rejoint le projet :

- Brésil – Agence Nationale de Surveillance de la Santé (ANVISA)
- Israël – Israel Ministry of Health Pharmaceutical Administration (IMOH)
- Singapour – Singapore Health Sciences Authority (HSA)
- Suisse – Swissmedic
- Royaume-Uni – United Kingdom Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)

Le projet ORBIS est donc un projet mené par la FDA et en collaboration avec sept autres pays internationaux. Ce projet permet aux membres partenaires de se réunir pour discuter du dossier soumis par le demandeur et d'échanger leurs rapports d'évaluation avec les autres pays, ce qui permet d'accéder à l'expertise des différents pays membres.

Les produits oncologiques éligibles au projet ORBIS doivent représenter une avancée thérapeutique importante et avoir une efficacité clinique significative. Ils doivent généralement répondre aux critères d'éligibilité à la voie prioritaire nationale de la FDA. Il s'agit ainsi de médicaments améliorant considérablement l'innocuité ou l'efficacité du traitement, du diagnostic, ou de la prévention de maladies graves par rapport aux thérapies disponibles. Cette amélioration peut s'exprimer par exemple :

- en apportant la preuve d'une amélioration de l'efficacité du produit,
- en éliminant ou en réduisant de façon significative les effets secondaires qui limitent habituellement la prise en charge du patient,
- en apportant la preuve de l'amélioration de l'état de patients dont l'état est jugé grave (39) .

Plusieurs médicaments biologiques indiqués dans la prise en charge des maladies oncologiques ont déjà été approuvés par la FDA et certains pays membres du projet ORBIS (Tableau 4).

**Tableau 4 : Exemples de produits biologiques approuvés par la FDA et participants au projet ORBIS (40)**

Substance active	Nom commercial	Laboratoire demandeur	Date d'approbation par la FDA	Pays membres du projet ORBIS ayant approuvés l'AMM
durvalumab	IMFINZI®	AstraZeneca	02/09/2022	En cours d'évaluation
trastuzumab déruxtécan	ENHERTU®	Daiichi Sankyo	04/05/22	Australie, Brésil, Canada
nivolumab	OPDIVO®	Bristol-Myers	04/03/2022	Brésil, Canada,

Substance active	Nom commercial	Laboratoire demandeur	Date d'approbation par la FDA	Pays membres du projet ORBIS ayant approuvés l'AMM
				Israël, Royaume-Uni
amivantamab-vmjw	RYBREVANT®	Janssen Biotech	21/05/2021	Brésil, Canada, Israël, Singapour, Royaume-Uni
sacituzumab govitecan	TRODELVY®	Immunomedic	07/04/21	Australie, Canada, Suisse, Royaume-Uni

## B.2 Les procédures du projet ORBIS

Il existe au sein du projet ORBIS différents niveaux de collaboration entre la FDA et les autres autorités réglementaires partenaires. Ces différents niveaux se traduisent par trois types de procédures (41) :

- Type A : le projet ORBIS ordinaire (la procédure la plus collaborative du projet),
- Type B : le projet ORBIS modifié,
- Type C : le projet ORBIS à rapport écrit seulement (la procédure la moins collaborative du projet).

L'accès à une procédure ou à une autre sera conditionné par le délai entre la présentation du projet ORBIS aux partenaires et celle du dossier CTD à la FDA.

### B.2.1 La procédure de type A : le projet ORBIS ordinaire

Le projet ORBIS ordinaire, dit de type A, peut être réalisé si le demandeur propose le projet aux partenaires réglementaires moins de 30 jours après avoir soumis son dossier CTD à la FDA.

Le projet ORBIS de type A permet aux partenaires réglementaires de partager l'évaluation du dossier, d'échanger avec les autres pays sur la liste de questions soumise au demandeur, et de participer aux discussions internationales.

Le projet ORBIS de type A permet ainsi aux partenaires réglementaires de diminuer de façon importante leur charge de travail en s'appuyant directement sur le travail des autres partenaires et en ayant accès à leur expertise.

### B.2.2 La procédure de type B : le projet ORBIS modifié

Le projet ORBIS modifié, dit de type B, est accessible au demandeur s'il propose le projet aux partenaires réglementaires 30 jours après avoir soumis son dossier CTD à la FDA mais avant que celle-ci n'ait terminé son évaluation.

Dans le cas du projet ORBIS de type B, les partenaires peuvent avoir accès aux rapports d'évaluation de la FDA, assister à certaines réunions internationales et y participer. Elles peuvent également accéder aux listes de questions ou même y contribuer.

Le projet ORBIS de type B permet aux partenaires réglementaires de s'appuyer largement sur le travail des autres pays et plus particulièrement celui de la FDA et de ses experts. Selon le délai avec lequel le partenaire rejoint le projet, il pourra plus ou moins partager l'évaluation du dossier et donc réduire sa charge de travail.

### B.2.3 La procédure de type C : le projet ORBIS à rapport écrit seulement

Le projet ORBIS à rapport écrit seulement est accessible lorsque le demandeur présente sa demande aux partenaires après que la FDA ait rendu un avis favorable pour son produit.

Le projet ORBIS de type C, ne permet pas aux partenaires réglementaires de participer à l'évaluation du produit en parallèle avec la FDA. Ils ont uniquement accès aux documents d'évaluation complets de la FDA.

Le projet ORBIS à rapport écrit seulement est ainsi la procédure la moins collaborative puisque les partenaires réglementaires réalisent l'évaluation du dossier entièrement. Ils peuvent néanmoins appuyer leur travail sur les rapports d'évaluations de la FDA.

Les différents types de procédure du projet ORBIS permettent ainsi une collaboration plus ou moins avancée à tout moment de l'évaluation de la FDA. Le Tableau 5 permet de comparer les différents niveaux de collaboration du projet.

**Tableau 5 : Comparaison des différents niveaux de collaboration du projet ORBIS (42)**

Type de projet ORBIS	Accès aux rapports d'évaluation de la FDA	Participation aux réunions entre les différents partenaires	Evaluation parallèle avec la FDA	Planification d'actions simultanées avec la FDA
Type A (ordinaire)	oui	oui	oui	oui
Type B (modifié)	oui	oui	possible	non
Type C (à rapport écrit seulement)	oui	non	non	non

### B.3 Organisation et déroulement du projet ORBIS

Pour être sélectionné pour le projet ORBIS, ou bien le demandeur propose à la FDA le projet pour son produit ou bien c'est la FDA qui sélectionne le produit.

Le demandeur doit alors transmettre les résultats des essais cliniques démontrant l'efficacité de son produit ainsi qu'un plan global de soumission (GSP). Le GSP (visible à l'Annexe 4) doit être soumis un à deux mois avant la soumission du dossier eCTD complet à la FDA. Il permet au demandeur de renseigner plusieurs informations pour chaque pays partenaire du projet pour lequel il souhaite soumettre :

- s'il s'agit d'une nouvelle substance active ou si la soumission concerne une nouvelle indication,
- l'intitulé de l'indication qu'il souhaite soumettre pour son produit,
- la date à laquelle il souhaite soumettre son dossier de demande d'AMM complet ;
- la voie d'approbation qu'il souhaite utiliser pour soumettre dans le pays. Par exemple, pour soumettre un médicament biologique aux Etats-Unis, le demandeur doit utiliser la voie Biologics Licence Application (BLA) auprès de la FDA,
- s'il souhaite utiliser une procédure standard ou accélérée dans le cas où le produit serait éligible aux critères du pays désigné,
- les essais cliniques ayant permis de déterminer l'indication proposée,
- toutes informations complémentaires (par exemple si le produit est un médicament orphelin),
- les coordonnées du référent du demandeur dans chaque pays participant.

Bien qu'il soit recommandé d'impliquer l'ensemble des pays membres dans le projet, le demandeur peut sélectionner le nombre de partenaires réglementaires qu'il souhaite inclure à la condition qu'il choisisse au moins deux partenaires dont la FDA. Il devra également justifier la raison pour laquelle il souhaite exclure certains pays membres et renseigner s'il souhaiterait inclure finalement ces pays si ceux-là manifestaient leur intérêt pour le projet.

La FDA notifie ensuite l'OCE qui devra transmettre aux pays participants au projet ORBIS la demande. L'OCE transmet ainsi aux pays à la fois les résultats cliniques du produit et le GSP complété par le demandeur. Si les pays membres acceptent la demande, alors la FDA est en charge d'en informer le demandeur. Cette étape peut durer 2 à 4 semaines.

Le demandeur doit alors envoyer à tous les participants du projet une lettre d'autorisation appelée SAL (Sponsor Authorization Letter) accessible en Annexe 5. Cette lettre permet à la FDA de partager de façon confidentielle les informations relatives au produit à tous les pays participant au projet.

Un groupe de travail POWG (Project ORBIS Working Group) est ensuite formé. Il regroupe les différents partenaires du projet qui se réuniront à plusieurs reprises tout au long des évaluations afin d'échanger sur la sécurité, la qualité et l'efficacité du produit faisant l'objet d'une demande d'AMM. Les participants sont tenus d'assister à au moins 5 réunions pour une nouvelle substance active et 3 réunions pour une extension d'AMM (43) . Le dossier de demande d'AMM doit être envoyé au format eCTD et en anglais, à l'exception éventuellement du module 1 qui est spécifique à chaque pays. Seul le module 1 peut être différent d'un pays à un autre, le reste du dossier soumis doit être identique pour tous les participants et doit respecter les exigences réglementaires de chacun des pays.

Pour les procédures de type A et B, le demandeur doit également fournir une aide à l'évaluation appelée Aaid (Assessment aid). Ce document sert de base de travail aux réunions du POWG et a pour rôle d'optimiser l'évaluation pour en réduire la durée. On y retrouve les points-clés de la demande d'AMM mis en avant avec (44) :

- Une section « données », dans laquelle se retrouvent les informations objectives tels que les résultats des essais cliniques.
- Une section « position du candidat », dans laquelle le demandeur interprète et justifie les données présentées.
- Une section « évaluation de la FDA », dans laquelle la FDA expose son avis sur les données présentées.

Durant les évaluations, les pays pourront échanger sur les clarifications à apporter au dossier par le demandeur. Cependant, exceptée la Suisse qui partage une liste de questions communes avec la FDA, chaque autorité réglementaire devra rédiger et transmettre sa propre liste de questions au représentant local du demandeur. Par ailleurs, bien que le projet ORBIS soit coordonné par la FDA, chaque partenaire réglementaire décide de façon souveraine et indépendante de l'approbation ou du rejet de la demande d'AMM, de l'étiquetage, du champ d'indication et de la surveillance post-AMM du produit.

## B.4 Discussion autour des procédures du projet ORBIS

Le projet ORBIS permet donc aux autorités réglementaires de collaborer dans l'évaluation des produits biologiques à visée thérapeutique oncologique. Il ne s'agit pas d'une procédure à proprement parler avec un partage de travail entre les différents acteurs réglementaires, mais plutôt d'une méthodologie de travail s'appuyant sur le partage d'informations et pouvant s'inscrire dans les procédures nationales déjà en place au sein des pays membres.

Le 21 janvier 2022, l'AAPS (American Association of Pharmaceutical Scientists) a organisé une table ronde axée notamment sur le projet ORBIS. Cette table ronde révèle qu'entre juin 2019 et juin 2020, 72% des participations au projet concernaient une procédure de type A, c'est-à-dire avec le plus haut niveau de collaboration. Par ailleurs, cette table ronde a mis en évidence l'efficacité de la transparence et du partage d'informations au sein d'ORBIS avec l'absence de requête double ou similaire de la part des partenaires réglementaires auprès du demandeur (43).

Le projet ORBIS se révèle donc être un franc succès. Néanmoins, ce projet comporte plusieurs freins à son utilisation, à la fois pour les autorités de santé et pour les demandeurs.

## C. Avantages et défis des procédures du Consortium ACCESS et du projet ORBIS

Le Consortium ACCESS et le projet ORBIS sont donc des initiatives collaboratives internationales optimisant l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché des produits de santé, ce qui permet ainsi d'améliorer l'accès des patients aux nouvelles solutions thérapeutiques biologiques. Les procédures d'évaluations de ces initiatives présentent de nombreux avantages favorisant leur utilisation à la fois par les industriels et par les autorités de santé. Cependant, elles ont également plusieurs inconvénients pouvant représenter des défis pour leurs utilisateurs.

## C.1 Avantages

Il existe de nombreux avantages à l'utilisation des procédures du Consortium ACCESS et du projet ORBIS pour l'enregistrement des produits biologiques.

### C.1.1 Accès aux experts

Les produits biologiques sont des produits de santé complexes à évaluer. Pour assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament soumis, les autorités de santé font appel à des experts qualifiés pour évaluer le dossier du demandeur. Ces experts doivent être indépendants de tout conflits d'intérêt avec le demandeur.

Pourtant, il est courant que les évaluateurs trouvent leur expertise par la réalisation de missions passées dans le secteur du privé. Plus le produit biologique soumis utilise une technologie innovante, plus il y a de risque que les experts à disposition dans le pays de l'autorité de santé aient un conflit d'intérêt avec le demandeur.

L'utilisation des procédures collaboratives, telles que celles proposées par le Consortium ACCESS et le projet ORBIS, permet aux autorités de santé de bénéficier des experts scientifiques des autres autorités de santé. Cela optimise l'évaluation des produits complexes tels que celle des produits biologiques, tant sur sa qualité que sur son délai de réalisation.

### C.1.2 Diminution de la charge de travail des autorités de santé

La collaboration des autorités de santé pour l'évaluation des produits biologiques leur permet de diminuer leur charge travail. En effet, en ayant accès aux experts et aux rapports d'évaluation des autres pays, les autorités de santé peuvent concentrer leurs efforts sur l'évaluation de la conformité du dossier aux spécificités réglementaires locales. Par ailleurs, dans le cas des procédures NASWSI et BSWSI, les autorités de santé n'évaluent qu'une partie du dossier eCTD ce qui diminue drastiquement la charge de travail des autorités participantes.

La diminution de la charge de travail consacrée à un dossier permet alors aux autorités de santé de mettre à disposition ses effectifs dans d'autres dossiers en attente d'évaluation, et donc, de faciliter l'accès à davantage de traitements à leur population.

### C.1.3 Accélération de l'évaluation des dossier soumis

L'échange d'informations entre les autorités de santé et la diminution de charge du travail permettent aux autorités d'accélérer l'évaluation des dossiers soumis.

Pour la procédure NASWSI du Consortium ACCESS, cela est d'autant plus vrai si la voie prioritaire est choisie par le demandeur. Le Tableau 6 met en évidence la durée approximative observée entre la soumission des dossiers eCTD complets et la réponse des autorités de santé dans les pays membres du Consortium ACCESS.

**Tableau 6 : Durées approximatives des évaluations des autorités de santé membres du Consortium ACCESS**

Pays	Voie d'évaluation	Durée approximative de l'évaluation
<b>Australie</b>	Voie nationale standard	13 mois
<b>Suisse</b>	Voie nationale standard	12 mois
<b>Canada</b>	Voie nationale standard	12 mois
<b>Singapour</b>	Voie nationale abrégée	9 à 12 mois
<b>Royaume-Uni</b>	Reconnaissance mutuelle avec l'EMA	67 jours
<b>ACCESS</b>	Voie standard	11 à 13 mois
<b>ACCESS</b>	Voie prioritaire	8 mois

L'utilisation de la procédure NASWSI du Consortium ACCESS permet, dans la plupart des cas, d'avoir une diminution du temps d'évaluation par rapport aux procédures nationales.

Concernant le projet ORBIS, la collaboration entre les autorités de santé permet d'améliorer les délais d'évaluation tant pour la FDA que pour les autres partenaires du projet ORBIS.

En effet, en 2021 la FDA a approuvé la mise sur le marché de Rybrevant® en utilisant le projet ORBIS. Rybrevant® est un produit biologique commercialisé par Janssen Biotech, une filiale pharmaceutique du groupe Johnson & Johnson. Il s'agit du premier traitement utilisant les anticorps monoclonaux pour cibler les récepteurs EFGR (Récepteurs du Facteur de Croissance Epidermique) ayant une mutation activatrice par insertion dans l'exon 20 impliqué dans les cancers bronchiques avancé non à petites cellules. Ce produit biologique a démontré son efficacité en permettant la résorption ou la diminution des cellules cancéreuses chez 40% des patients traités (45) . Grâce à sa collaboration avec l'autorité de santé brésilienne ANVISA, la FDA a pu autoriser ce produit deux mois plus rapidement que la date d'approbation initialement prévue (46) .

Par ailleurs, le projet ORBIS permet d'accélérer la mise sur le marché des produits à visée oncologique sur les territoires des pays partenaires. En effet, entre 2015 et 2019, le délai médian entre l'approbation d'un produit par la FDA et HC, la TGA et Swissmedic était respectivement de 6,4 mois, 8,4 mois et 9,5 mois. L'utilisation du projet ORBIS par les partenaires a pu permettre de réduire ce délai entre 1,5 à 2,8 mois (42) . L'amélioration de l'efficacité des autorités de santé a été permise grâce à la mise en commun des ressources des autorités réglementaires.

La collaboration entre les autorités de santé internationales représente un pas majeur dans l'amélioration de l'accès aux soins innovants grâce à la réduction du temps d'approbation des produits biologiques

#### C.1.4 Image des industriels

Le projet ORBIS et le Consortium ACCESS sont des initiatives nouvelles pouvant représenter un risque pour le demandeur par manque d'expérience de l'utilisation des procédures. La soumission des demandes d'AMM par ces initiatives, malgré le risque existant, peut donc représenter pour le

demandeur une opportunité de montrer son ouverture auprès des autorités de santé et de renforcer le dialogue avec elles.

### C.1.5 Accélération de l'expansion territoriale

La procédure ACCESS permet au demandeur de faire approuver son produit jusque dans cinq pays simultanément en préparant une seule soumission. Bien que cette soumission unique représentera une charge de travail plus importante pour le demandeur qu'une soumission nationale classique, celle-ci permettra d'optimiser l'utilisation des ressources de l'entreprise pour accéder plus rapidement à des marchés supplémentaires.

Il en est de même pour le projet ORBIS, l'accélération de l'évaluation des produits biologiques dans les pays membres peut permettre au demandeur d'accélérer l'expansion territoriale de son produit et d'accroître le nombre de prescriptions de son produit.

## C.2 Défis

Néanmoins, les procédures du Consortium ACCESS et le projet ORBIS peuvent voir le choix de leur utilisation freiné par plusieurs éléments constituant un défi à la fois pour les autorités et pour le demandeur.

### C.2.1 Perte de la confidentialité

Il existe un lien de confidentialité entre les autorités de santé et les demandeurs lors des évaluations de demande d'AMM. Les procédures ACCESS et le projet ORBIS impliquent d'élargir cette confidentialité en autorisant le partage transparent des évaluations entre tous les pays impliqués. Par conséquent, les éléments soulevés par un pays seront partagés aux autres. Cela peut représenter un risque puisque les évaluations des uns impactent l'autorisation finale des autres, que cela soit positivement ou négativement.

## C.2.2 Coordination

La soumission d'une demande d'AMM nécessite généralement pour le demandeur une collaboration entre ses équipes globales, régionales et locales. Dans le cas des procédures du Consortium ACCESS et du projet ORBIS, la collaboration entre différentes équipes doit également se multiplier par le nombre de régions et de pays impliqués. Plus il y a de parties prenantes, plus il est important de coordonner avec finesse les différentes étapes du projet.

Cette coordination doit également se réaliser à l'échelle des autorités de santé qui doivent éviter la duplication du travail et des réponses soumises au demandeur.

La nécessité d'accroître la coordination des équipes du demandeur et des autorités de santé peut être considérée par les acteurs des procédures comme des freins à l'utilisation des procédures du Consortium ACCESS et du projet ORBIS.

## C.2.3 Charge de travail pour l'industriel

L'utilisation de procédures permettant la soumission simultanée d'un produit dans plusieurs pays implique pour le demandeur une plus grande charge de travail que s'il avait choisi de répartir ses soumissions dans le temps. Outre la préparation d'un dossier conforme à parfois huit exigences réglementaires locales simultanément, le demandeur doit également se tenir prêt à répondre aux questions de tous les pays impliqués dans le laps de temps qui lui sera autorisé.

L'augmentation de la charge de travail peut alors représenter un frein à l'utilisation du Consortium ACCESS et du projet ORBIS pour les demandeurs ne disposant pas des ressources adéquates. Les demandeurs préféreront alors dupliquer leur travail dans le temps plutôt que de risquer le refus de leur produit dans plusieurs pays simultanément.

Le Consortium ACCESS et le projet ORBIS sont des initiatives permettant l'utilisation de la reliance dans l'évaluation des autorisations de mises sur le marché des produits biologiques. Les

procédures du Consortium ACCESS permettent la répartition du travail entre cinq autorités de santé internationales qui pourront prendre une décision souveraine et indépendante tout en s'appuyant sur l'évaluation des membres du Consortium. Le projet ORBIS, mené par la FDA, permet quant à lui la circulation libre d'informations relatives à l'évaluation d'un produit oncologique jusque dans huit pays.

La collaboration entre les pays par les procédures de travail partagé permet d'améliorer l'accès rapide à de nouveaux traitements aux patients tout en diminuant la charge de travail des autorités de santé, puisqu'elles pourront se baser sur les rapports d'évaluation et les experts de leurs confrères, ce qui accélère le temps nécessaire à l'évaluation de produits complexes comme les produits biologiques. Ces procédures ont également un intérêt pour le demandeur qui pourra renforcer son image auprès des autorités tout en accélérant l'expansion territoriale de son produit, augmentant ainsi ses profits. Cependant, il existe encore des freins à l'utilisation des procédures de travail partagé, notamment la nécessité de se coordonner qu'il s'agisse des autorités de santé ou du demandeur. Le demandeur doit par ailleurs tenir compte dans sa stratégie réglementaire de la perte de confidentialité liée à l'utilisation de telles procédures, et de l'augmentation de sa charge de travail tout au long de celles-ci.

Les procédures de travail partagé représentent néanmoins une avancée majeure pour l'amélioration de l'accès aux traitements biologiques. Elles mettent en avant l'intérêt du renforcement et de l'élargissement de l'utilisation des procédures de reliance pour les produits biologiques dans le monde.

# IV. Discussion : Quel avenir pour les procédures de reliance et les produits biologiques ?

---

## A. Extension de l'utilisation de la reliance dans d'autres pays du monde

### A.1 Eléments-clés à l'utilisation de la reliance dans d'autres pays

Les procédures de reliance sont un atout majeur pour le déploiement des médicaments biologiques dans le monde. Nombreux sont les pays ayant fait le choix d'intégrer ce type de pratique dans leurs évaluations. Pour aider les pays à mettre en place des procédures de reliance au sein de leurs autorités de santé, l'OMS a apporté plusieurs éléments à considérer dans ses Bonnes Pratiques de Reliance (22) .

L'OMS recommande le déploiement de la reliance au sein des autorités de santé par la mise en place d'une personne en capacité de guider les équipes sur les bonnes pratiques de reliance. La reliance doit par ailleurs avoir un financement qui lui est propre afin de ne pas impacter négativement les autres fonctions de l'autorité de santé.

Si l'utilisation des procédures de reliance permet de diminuer la charge de travail des autorités de santé, la mise en place de la reliance au sein des pratiques du pays demande cependant le déploiement de nombreuses ressources qui ne doivent pas être sous-estimées. En effet, la reliance implique un changement de culture pour le personnel. Celui-ci doit intégrer une nouvelle pratique d'évaluation basée sur la confiance. Il est donc nécessaire d'accompagner le personnel des

autorités de santé dans cette évolution mais également d'accompagner les patients et les professionnels de santé pour l'acceptation de ces nouvelles méthodes d'évaluations.

De plus, l'utilisation de la reliance nécessite de former le personnel de façon continue et d'évaluer régulièrement les résultats de ces pratiques pour toujours améliorer la qualité des évaluations. Il est également essentiel pour les autorités de santé de mesurer l'impact de la reliance sur le pays et de promouvoir les bénéfices de ces pratiques.

Enfin, le pays souhaitant mettre en place les procédures de reliance ne doit pas chercher à reproduire les pratiques existantes mais il doit plutôt faire preuve de flexibilité pour appliquer le type de reliance lui correspondant le mieux.

Il existe donc de nombreux éléments à prendre en considération pour mettre en place la reliance dans un pays. Ces éléments peuvent parfois représenter un défi pour certains pays connaissant des freins intrinsèques à l'expansion de ces pratiques.

## A.2 Frein à l'utilisation de la reliance dans d'autres pays : exemple de l'Afrique Sub-saharienne

L'Union Européenne fait partie des régions où les procédures de reliance sont les plus fortement développées. Cela est permis grâce à la stabilité politique existante ainsi qu'au lien fort unissant les pays européens. Ce lien est notamment une des raisons pour lesquels il a été possible de créer une agence de la santé européenne puissante, l'EMA permettant d'imposer l'utilisation de la procédure centralisée pour les produits biologiques. Cette obligation contraint ainsi le demandeur à permettre l'accès à ses produits innovants à l'ensemble des patients européens, indépendamment de la taille du marché qu'ils représentent. Devant ce succès, il ne peut être qu'encouragé d'étendre ce type de procédures dans d'autres régions du monde. C'est le cas de l'Afrique sub-saharienne.

L'Afrique sub-saharienne est une région de 48 pays avec une très forte disparité culturelle et politique. Il existe aussi une grande diversité de réglementations et de législations entre les pays. Cette diversité s'explique par l'histoire coloniale des pays qui la compose. Chaque pays colonisateur a en effet imposé son cadre juridique dans les pays colonisés. Après la proclamation de l'indépendance de ces pays, ce cadre a par la suite été ajusté au cas par cas nationalement. Par conséquent, il existe très peu d'harmonisation réglementaire entre les pays subsahariens. Pourtant, les pays de cette région connaissent les mêmes difficultés transfrontalières telles que la contrefaçon des médicaments, l'incidence du paludisme et du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), ou encore la mortalité infantile. Il est donc fortement nécessaire pour ces pays d'harmoniser leur cadre réglementaire et de collaborer les uns avec les autres pour améliorer l'accès aux soins de leur population.

L'Agence Africaine du Médicament (AMA) est en cours de mise en place pour renforcer la diplomatie sanitaire en Afrique grâce à la création d'une autorité de santé centralisée. Cependant la création de l'AMA rencontre plusieurs freins. En effet, les conflits géopolitiques et les problèmes de corruptions empêchent l'établissement d'une telle organisation. De plus, les infrastructures sont encore insuffisantes et inadéquates. Il manque également beaucoup de ressources humaines suffisamment qualifiées tandis que le manque de volonté politique freine la création d'une agence puissante et efficace.

Si les procédures de reliance sont un excellent moyen d'optimiser les ressources limitées d'une agence de santé, elles ne peuvent pour autant exister que dans un contexte géopolitique favorisant un lien de confiance entre les pays. Devant l'augmentation du nombre de demande d'AMM pour les médicaments biologiques et la complexification des dossiers, on peut s'attendre à un accroissement du retard de la mise sur le marché des produits biologiques dans les territoires ne s'appuyant pas encore sur les procédés de reliance.

## B. Extension de la reliance à d'autres domaines de la santé

Outre l'évaluation des demandes d'AMM, les autorités de santé ont également pour mission d'évaluer certains éléments préliminaires à la soumission du CTD par le demandeur. C'est le cas de l'évaluation des soumissions des essais cliniques. En effet, lorsqu'un demandeur souhaite réaliser un essai clinique dans un pays, il doit obtenir l'autorisation des autorités de santé locales. L'évaluation de ces essais cliniques se réalise donc de façon nationale tandis que le dossier se complexifie également avec la technologie du produit testé. Ces essais cliniques se réalisent, dans la majorité des cas, de façon simultanée dans plusieurs pays. Il serait donc intéressant de déployer les pratiques de reliance à l'étude clinique des produits biologiques.

L'utilisation de la reliance dans le domaine de la pharmacovigilance pourrait être également un atout pour assurer la sécurité des patients après la mise sur le marché des médicaments biologiques. En effet, les effets indésirables détectés sur un territoire sont remontés et traités aux autorités de santé locales. L'harmonisation des pratiques de pharmacovigilance et l'échange transparent d'informations entre les pays permettraient d'améliorer la réactivité des autorités de santé et des industriels lorsque des événements indésirables graves, ou non, relatifs à un produit biologique sont détectés.

De grandes perspectives d'avenir sont à attendre pour les procédures de reliance et les produits biologiques. En effet, on peut s'attendre à un déploiement de ces pratiques dans de nouveaux pays et à de nouveaux domaines. La mise en place de la reliance au sein des autorités de santé représente cependant une prise de risque et un effort important pour les pays et les demandeurs. Ces nouvelles méthodes de travail ne peuvent se déployer que dans un contexte favorable à la confiance des pays dans les décisions de leurs pairs. Il s'agit néanmoins d'un effort nécessaire pour le bien des patients puisque le déploiement rapide des nouveaux médicaments biologiques ne sera possible que parallèlement à celui de la reliance.

# Conclusion

---

L'enregistrement des médicaments biologiques est une activité réglementaire complexe nécessitant l'alliance d'un travail coordonné et rigoureux entre les différentes parties prenantes. Cet exercice périlleux devient d'autant plus délicat lorsqu'il s'agit de l'enregistrement d'une classe de produits aussi vaste que celle des médicaments biologiques. Ces produits d'avenir s'inscrivant dans le progrès scientifique et technologique imposent aux industriels et aux autorités de santé de revoir leurs méthodes de travail afin de toujours proposer aux patients des solutions de santé répondant aux mêmes exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Dans ce contexte, l'utilisation et le déploiement des procédures de reliance se présente comme une évidence pour l'OMS et de nombreuses autorités de santé. Basée sur la confiance entre les pays, la reliance peut prendre de nombreuses formes mais elle permet toujours d'améliorer la prise en charge des patients.

Les procédures du Consortium ACCESS et du projet ORBIS illustrent avec précision comment les autorités de santé peuvent s'organiser de façon originale pour collaborer entre elles autour de l'évaluation des médicaments biologiques. Ces initiatives offrent ainsi de nombreux avantages tel que l'accélération de la mise à disposition du traitement pour les patients mais soulèvent également les défis que peuvent représenter de telles pratiques.

Le déploiement de la reliance dans le monde et à d'autres domaines, nécessaire devant l'accélération du développement des nouvelles technologies de santé tels que les dispositifs médicaux connectés ou encore combinés aux médicaments, ne pourra se faire qu'en collaboration avec les industries de la santé. Ce dialogue est en effet essentiel pour détecter les besoins de chaque acteur du système d'évaluation et ainsi, mettre en place des solutions améliorant l'accès au soin.

# Bibliographie

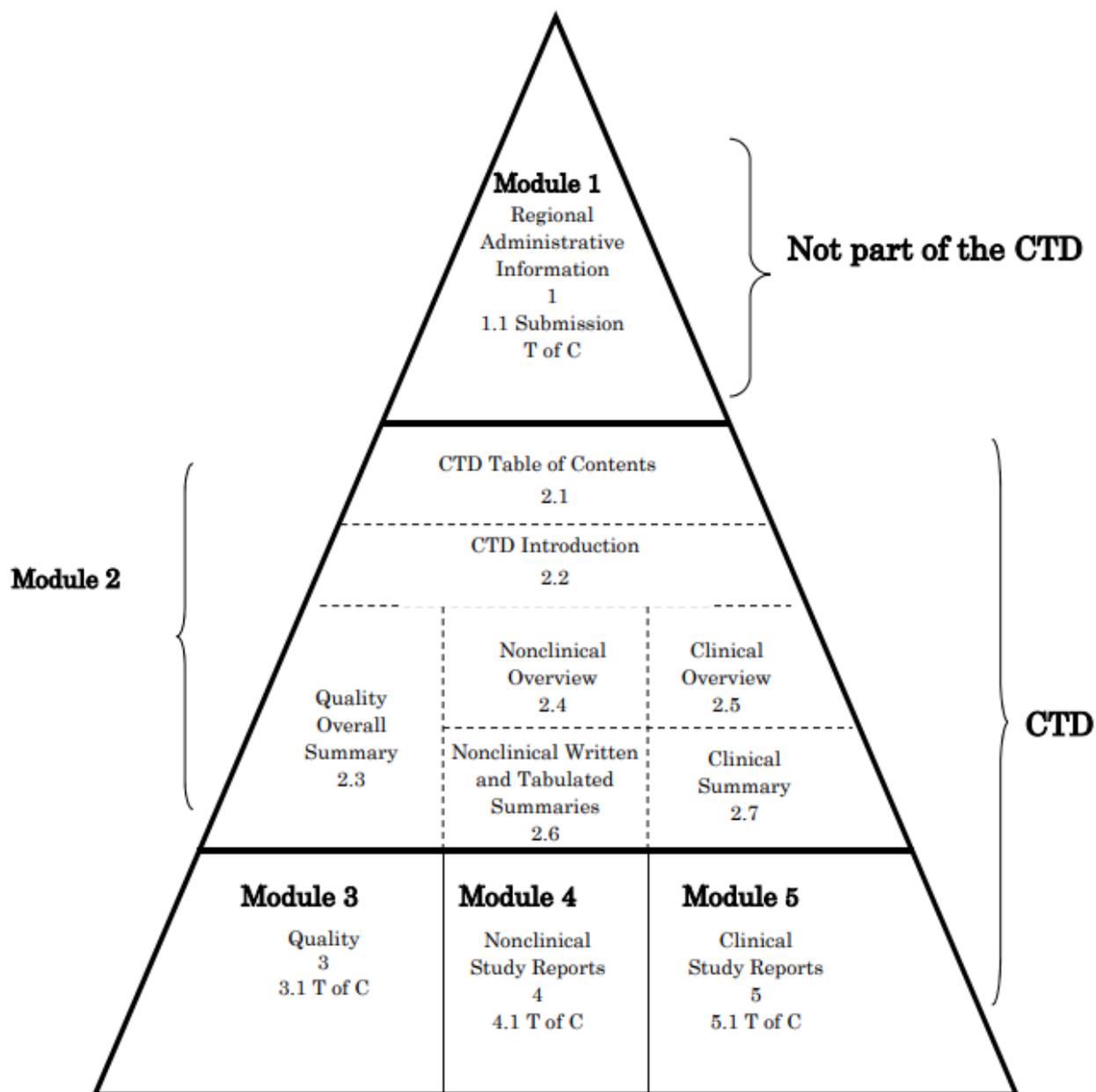
---

1. ICH Harmonised Guideline. Organisation of the Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use M4 [Internet]. 2000 nov. Disponible sur: [https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/M4\\_R4\\_\\_Granularity\\_Document.pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/M4_R4__Granularity_Document.pdf)
2. Comment classe-t-on les médicaments? [Internet]. LEEM. 2021 [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/comment-classe-t-les-medicaments?q=clase>
3. Biosimilaires : des médicaments comme les autres? [Internet]. LEEM. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/biosimilaires-des-medicaments-comme-les-autres>
4. Innovation santé 2030 - Faire de la France la 1re nation européenne innovante et souveraine en santé [Internet]. 2021 – Conseil stratégique des industries de santé (CSIS): Ministère des Solidarités et de la Santé et Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation; 2021 juin. Disponible sur: [https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/12/sante\\_innov30.pdf](https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/12/sante_innov30.pdf)
5. Biologic Therapeutic Drugs: Technologies and Global Markets [Internet]. BCC Research; 2021 avr. Disponible sur: <https://www.bccresearch.com/market-research/biotechnology/biologic-therapeutic-drugs-technologies-markets-report.html>
6. Hill C. Analyse de l'augmentation de l'incidence des cancers en France. Med Sci (Paris). mars 2009;25(3):297-9.
7. Chassang M, Gautier A. LES MALADIES CHRONIQUES - Avis du Conseil économique, social et environnemental. Mandature 2015-2020. 11 juin 2019; Disponible sur: [https://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2019/2019\\_14\\_maladies\\_chroniques.pdf](https://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2019/2019_14_maladies_chroniques.pdf)
8. État des lieux sur les médicaments biosimilaires [Internet]. ANSM; 2022 févr. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/05/11/20220511-rs-biosimilaires-vf-06052022.pdf>
9. 15 ans des médicaments biosimilaires : Sandoz pionnier et leader du secteur s'engage pour pérenniser leur développement [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sandoz.fr/actualites/communiques-de-presse/15-ans-des-medicaments-biosimilaires-sandoz-pionnier-et-leader-du>
10. Dossier de presse - Stratégie d'accélération « Biothérapies et bioproduction » [Internet]. Ministère de l'Industrie, Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, et Secrétariat général pour l'investissement; Disponible sur: [https://www.gouvernement.fr/upload/media/default/0001/01/2022\\_01\\_20220107\\_dp\\_biotherapies.pdf](https://www.gouvernement.fr/upload/media/default/0001/01/2022_01_20220107_dp_biotherapies.pdf)
11. INSERM. Développement du médicament, De l'éprouvette à la pharmacie [Internet]. inserm.fr. 2017 [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/>
12. Courtois M. La défiance des patients envers les médicaments : Vécu et comportements des médecins généralistes. Etude qualitative auprès de médecins généralistes de Drôme – Ardèche. Université Claude Bernard Lyon 1; 2019.
13. Durand-Souffland S. Les laboratoires Servier rattrapés par le poison Mediator. 29 mars 2021 [cité 10 oct 2022]; Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/actualite-france/scandale-du-mediator-les-laboratoires-servier-et-l-agence-du-medicament-condamnes-20210329>
14. Lockyer B, Islam S, Rahman A, Dickerson J, Pickett K, Sheldon T, et al. Understanding COVID-19 misinformation and vaccine hesitancy in context: Findings from a qualitative study involving citizens in Bradford, UK. Health Expect. août 2021;24(4):1158-67.
15. WHO Essential Medicines & Health Products. Annual report 2017 - Towards access 2030 [Internet]. 2018 janv. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272972/WHO-EMP-2018.01-eng.pdf>

16. World Health Organization. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for Evaluation of National Regulatory System of Medical Products - Revision VI. Geneva: World Health Organization; 2021.
17. World Health Organization. Building Regulatory Capacity in Countries to Improve the Regulation of Health Products [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.who.int/medicines/technical\\_briefing/tbs/TBS2018\\_RSS\\_Capacity\\_Building\\_CRSGroup.pdf](https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/TBS2018_RSS_Capacity_Building_CRSGroup.pdf)
18. Konwar M, Maurya MR, Nishandar TB, Thatte UM, Gogtay NJ. An evaluation of drug lag for new drugs approved by the Indian regulator relative to the United States, European Union, and Japanese regulatory agencies: A 15-year analysis (2004–2018). *Perspect Clin Res.* 2021;12(3):159-64.
19. Mellstedt H, Revers L, Furczon E. Les anticorps monoclonaux sont structurellement plus complexes que les agents à petites molécules et les produits biologiques de poids moléculaire inférieur.
20. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 p. Annex 4. In WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-fourth report. Report No.: Annex 4. WHO Technical Report Series, No. 987. Disponible sur: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/biotherapeutics/trs\\_987\\_annex4.pdf?sfvrsn=d4ba378a\\_5&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/biotherapeutics/trs_987_annex4.pdf?sfvrsn=d4ba378a_5&download=true)
21. Knezevic I, Griffiths E. WHO standards for biotherapeutics, including biosimilars: an example of the evaluation of complex biological products: WHO standards for evaluation of biotherapeutics, including biosimilars. *Ann NY Acad Sci.* nov 2017;1407(1):5-16.
22. World Health Organization. WHO Drug Information 2021, vol. 35, 2 [full issue] [Internet]. Vol. 35. Geneva: World Health Organization; 2021 [cité 17 oct 2022]. 270 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/343367>
23. Population - Liste des pays [Internet]. Trading economics. [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://fr.tradingeconomics.com/country-list/population>
24. Australia-Canada-Singapore-Switzerland-United Kingdom (Access) Consortium [Internet]. HSA. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hsa.gov.sg/therapeutic-products/register/guides/new-drug/verification-evaluation>
25. Summary of population statistics in GCC 2020 [Internet]. GCC-STAT; 2020 nov [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://gccstat.org/en/statistic/publications/population-statistics-in-gcc-countries>
26. GHC overview [Internet]. GHC. 2020. Disponible sur: <https://ghc.sa/en/overview/>
27. Registration By-Laws of Pharmaceutical Companies and Their Products [Internet]. Disponible sur: [https://taawon-ghc.com/esop/ksa-ghc-host/public/attached/Registration\\_By-Laws\\_of\\_Pharmaceutical\\_Companies\\_and\\_Their\\_Products.pdf](https://taawon-ghc.com/esop/ksa-ghc-host/public/attached/Registration_By-Laws_of_Pharmaceutical_Companies_and_Their_Products.pdf)
28. Biomapas. Main steps of timeline the GCC-DR Centralized Procedure and an indicative [Internet]. Disponible sur: <https://www.biomapas.com/centralized-registration-procedure-gcc-region/>
29. TGA. Australia-Canada-Singapore-Switzerland-United Kingdom (Access) Consortium [Internet]. 2022 [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.tga.gov.au/international-activities/australia-canada-singapore-switzerland-united-kingdom-access-consortium>
30. ACCESS Consortium. Access Consortium Strategic Plan 2021-2024 [Internet]. 2021 [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.tga.gov.au/resources/publication/publications/access-consortium-strategic-plan-2021-2024>
31. TGA. Access Consortium New Active Substance (NAS) work-sharing initiative [Internet]. 2021 [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.tga.gov.au/access-consortium-new-active-substance-nas-work-sharing-initiative>
32. Swissmedic. Autorisations de mise sur le marché délivrées dans le cadre d'un partage du travail au niveau de l'Access Consortium [Internet]. 2022 [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/mitteilungen/internationale-zusammenarbeit-heilmittelbereich.html>

33. Access Consortium Biosimilars work-sharing initiative [Internet]. 2021 [cité 1 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.tga.gov.au/access-consortium-biosimilars-work-sharing-initiative>
34. Consortium Access : Procédures opérationnelles pour l'Initiative de partage du travail concernant les nouvelles substances actives (IPTNSA) [Internet]. 2021 [cité 1 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/activites-internationales/consortium-access/ensemble-initiative-partage-travail-concernant-substances-chimiques-nouvelles/consortium-access-procedures-operationnelles-initiative-partage-travail-nouvelles-substances-actives.html>
35. TGA. Priority determination eligibility criteria [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.tga.gov.au/resources/publication/publications/priority-determination-eligibility-criteria>
36. Health Canada. Guidance for Industry - Priority Review of Drug Submissions [Internet]. 2009 [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/priority-review/drug-submissions.html>
37. Swissmedic. Guidance document Fast-track authorisation procedure HMV4 [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/authorisations/information/accelerated\\_application\\_hearing.html](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/authorisations/information/accelerated_application_hearing.html)
38. FDA. Oncology Center of Excellence [Internet]. 2023 [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/oncology-center-excellence>
39. FDA. Priority Review [Internet]. 2018 [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>
40. Pharmavibes. Project Orbis, an FDA initiative to facilitate faster access to innovative cancer therapies [Internet]. 2022 [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmavibes.co.uk/2022/09/06/project-orbis-an-fda-initiative-to-facilitate-faster-access-to-innovative-cancer-therapies/>
41. Health Canada. Projet Orbis [Internet]. 2022 [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/activites-internationales/projet-orbis.html>
42. de Claro RA, Spillman D, Hotaki LT, Shum M, Mouawad LS, Santos GML, et al. Project Orbis: Global Collaborative Review Program. *Clinical Cancer Research*. 15 déc 2020;26(24):6412-6.
43. Algorri M, Acharya A, Bernstein J, Cauchon NS, Chen XH, Huynh-Ba K, et al. Meeting report: Advancing accelerated regulatory review with Real-Time Oncology Review (RTOR), Project Orbis, and the Product Quality Assessment Aid. *AAPS Open*. 2022;8(1):19.
44. FDA. Assessment Aid [Internet]. 2021 [cité 23 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/assessment-aid>
45. Janssen. What is RYBREVANT? [Internet]. RYBREVANT. 2022 [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.rybrevant.com/what-is-rybrevant#CBR>
46. Parums DV. Editorial: Global Regulatory Initiatives Deliver Accelerated Approval of the First Bispecific Therapeutic Monoclonal Antibody for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Med Sci Monit* [Internet]. 27 sept 2021 [cité 31 janv 2023];27. Disponible sur: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/934854>

**Diagrammatic Representation of the Organization of the ICH CTD  
Common Technical Document**





# Expression of Interest (EOI) Request Form

Access Consortium  
New Active Substance (NAS) Medicines  
Work Sharing Initiative (NASWSI)

Version	Description of Change	Author	Effective Date
V1.0	Original publication	ACSS NCE WG	September 2017
v 1.1	Update	ACSS NCEWSP	March 2018
v.1.2	Update	ACSS NAS WSI	January 2019
v.1.3	Update	ACCESS NAS WSI	January 2021

## ***Expression Of Interest (EOI) Form to Participate in the Access Consortium New Active Substance Medicines Work Sharing Initiative (NASWSI)***

<b>NAS Information</b>				
Product Name (should be same as on product label):				
Active Pharmaceutical Ingredient:				
ATC Code:				
Additional Comments (e.g. PIP or Orphan designation in any jurisdiction, NAS used with a medical device):				
Pharmaceutical Form	Route of Administration	Strength(s) with units	Indication(s)	Dosage Recommendation
<b>Applicant Information</b>				
Company Name (Full legal name):				
Address:				
Contact Person:				
Tel:		Email:		
<b>Application/submission filing information</b>				
Please note that applications should be submitted to each participating agency simultaneously, ideally within 15 calendar days.				
Access NASWI considers applications for New Products and for New Indications. Please specify the proposed NASWI application type:				
<input type="checkbox"/> New Product				
<input type="checkbox"/> New Indication				
Timelines:				
<input type="checkbox"/> Standard				
<input type="checkbox"/> Priority				
Access Consortium agencies proposed for work-share are as follows:				
<input checked="" type="checkbox"/> Australia (Therapeutic Goods Administration (TGA))			Filing date of dossier*:	
<input checked="" type="checkbox"/> Canada (Health Canada (HC))			Filing date of dossier*:	
<input checked="" type="checkbox"/> Singapore (Health Sciences Authority (HSA))			Filing date of dossier*:	
<input checked="" type="checkbox"/> Switzerland (Swissmedic (SMC))			Filing date of dossier*:	
<input checked="" type="checkbox"/> United Kingdom (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA))			Filing date of dossier*:	
* Please include proposed date of priority review proposal to each jurisdiction if applying for priority review.				
Nominated response time to List of Questions (LoQ):				
<input type="checkbox"/> 30 calendar days				
<input type="checkbox"/> 60 calendar days				
Please note that the agencies will negotiate an evaluation plan with the applicant.				

**Consent to share regulatory information**

The undersigned hereby acknowledges and gives consent to the sharing of assessment reports and information with all Access Consortium agencies\*

Name of Authorised Signing Official: \_\_\_\_\_

Title, Company: \_\_\_\_\_

Signature \*\*: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

\* The Access Consortium comprises the medicines regulatory agencies from the following jurisdictions: Australia, Canada, Singapore, Switzerland, and United Kingdom.

\*\* Signatures (including digital/electronic versions, where permitted) must comply with the legal requirements of the jurisdiction(s) in which the EOI is being submitted.

**Publication of the Registration Decision**

For products evaluated under the international work-sharing process, an assessment report or similar documentation which supports the regulatory decision will be published, as per the standard process in each jurisdiction, where applicable. The TGA publishes an Australian Public Assessment Report (AusPAR) for products containing new chemical entities, and for products evaluated under the work-sharing process, the AusPAR will make reference to the overseas evaluation report. Similarly, in other jurisdictions, where applicable, a publication process to support the regulatory decision will also be completed. All decisions will be published when an evaluation has been completed as part of the application.

Please indicate your understanding of this publication process

- I understand that all regulatory decisions relating to my application and product will be published across all jurisdictions, where applicable, involved with the international work-sharing process.



### Summary of Differences between dossiers

This form must be completed and submitted to each Access Consortium agency proposed in the EOI Request.

Modules and numbering reflect the ICH Common Technical Document. For modules/sub-modules which are **identical** for the dossiers filed between agencies, leave cell blank to report no differences. Where minor differences exist for any particular module/sub-module **a brief summary** of the differences should be described, and an X included in the corresponding cell(s). All differences in the dossier must be identified.

If complete information on the differences between dossiers is not available at the time of the filing of the EOI request form, the form should be completed with the available information; the remaining information should be provided at a later time, but prior to the filing of the applications.

Module	Information in application to be filed with the proposed agencies (specify TGA, HC, HSA, SMC or MHRA):					Brief discussion of differences
	TGA Australia	Health Canada	HSA Singapore	Swissmedic Switzerland	MHRA UK	
<b>Module 3</b>						
<b>3.2.S Drug Substance</b>						
3.2.S.1 General Information						
3.2.S.2 Manufacture						

---

If available, for NAS, please provide an overview of the type of molecule, mechanism of action, summary of manufacturing process/flow chart for the drug product and drug substance and manufacturing site.

Module	Information in application to be filed with the proposed agencies (specify TGA, HC, HSA, SMC or MHRA):					Brief discussion of differences
	TGA Australia	Health Canada	HSA Singapore	Swissmedic Switzerland	MHRA UK	
3.2.S.3 Characterisation						
3.2.S.4 Control of the Drug Substance						
3.2.S.5 Reference Standards or Materials						
3.2.S.6 Container Closure System						
3.2.S.7 Stability						
<b>3.2.P Drug Product</b>						
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product						
3.2.P.2 Pharmaceutical Development						
3.2.P.3 Manufacture						
3.2.P.4 Control of Excipients						

Module	Information in application to be filed with the proposed agencies (specify TGA, HC, HSA, SMC or MHRA):					Brief discussion of differences
	TGA Australia	Health Canada	HSA Singapore	Swissmedic Switzerland	MHRA UK	
3.2.P.5 Control of Drug Product						
3.2.P.6 Reference Standards or Materials						
3.2.P.7 Container Closure System						
3.2.P.8 Stability						
<b>Module 4</b>						
4.2 Study Reports						
4.2.1 Pharmacology						
4.2.2 Pharmacokinetics						
4.2.3 Toxicology						

· If available, please provide a list of Non-Clinical Studies (number, type, title and description)

Module	Information in application to be filed with the proposed agencies (specify TGA, HC, HSA, SMC or MHRA):					Brief discussion of differences
	TGA Australia	Health Canada	HSA Singapore	Swissmedic Switzerland	MHRA UK	
4.2.3.1 Single-dose toxicity						
4.2.3.2 Repeat-dose toxicity						
4.2.3.3 Genotoxicity						
4.2.3.4 Carcinogenicity						
4.2.3.5 Reproductive and Developmental Toxicity						
4.2.3.X Any other differences						
4.3 Literature References						
<b>Module 5</b>						
5.2 Tabular Listing of all Clinical Studies						

· If available, please provide a list of Clinical Studies (number, type, title and description)

Module	Information in application to be filed with the proposed agencies (specify TGA, HC, HSA, SMC or MHRA):					Brief discussion of differences
	TGA Australia	Health Canada	HSA Singapore	Swissmedic Switzerland	MHRA UK	
5.3 Clinical Study Reports						
5.3.1 Reports of Biopharmaceutic Studies						
5.3.2 Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics Using Human Biomaterials						
5.3.3 Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies						
5.3.4 Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies						
5.3.5 Reports of Efficacy and Safety Studies						
5.3.6 Reports of Post-Marketing Experience						
5.3.7 Case Report Forms and Individual Patient Listings						

Module	Information in application to be filed with the proposed agencies (specify TGA, HC, HSA, SMC or MHRA):					Brief discussion of differences
	TGA Australia	Health Canada	HSA Singapore	Swissmedic Switzerland	MHRA UK	
5.4 Literature References						



# Expression of Interest (EOI) Form

Access Consortium  
Biosimilar Working Group (BSWG)

Version	Description of Change	Author	Effective Date
V1.0	Original publication	Access BSWG	January 2021

## ***Expression of Interest (EOI) Form to Participate in the Access Consortium Biosimilar Medicines Work Sharing Initiative (BSWSI)***

<b>BSWSI Information</b>				
Product Name (should be same as on product label):				
Active Pharmaceutical Ingredient:				
ATC Code:				
Additional Comments (e.g. PIP or Orphan designation in any jurisdiction, biosimilar used with a medical device):				
Pharmaceutical Form	Route of Administration	Strength(s) with units	Indication(s)	Dosage Recommendation
<b>Applicant Information</b>				
Company Name (Full legal name):				
Address:				
Contact Person:				
Tel:		Email:		
<b>Application/submission filing information</b>				
Please note that applications should be submitted to each participating agency simultaneously, ideally within 15 calendar days.				
Access BSWSI considers standard timelines applications for Biosimilars.				
Access Consortium agencies proposed for work-share are as follows:				
<input checked="" type="checkbox"/> Australia (Therapeutic Goods Administration (TGA))			Filing date of dossier:	
<input type="checkbox"/> Canada (Health Canada (HC))			Filing date of dossier:	
<input checked="" type="checkbox"/> Singapore (Health Sciences Authority (HSA))			Filing date of dossier:	
<input checked="" type="checkbox"/> Switzerland (Swissmedic (SMC))			Filing date of dossier:	
<input checked="" type="checkbox"/> United Kingdom (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA))			Filing date of dossier:	
Nominated response time* to List of Questions (LoQ):				
<input type="checkbox"/> 30 calendar days				
<input type="checkbox"/> 60 calendar days				
*Please note that the agencies will negotiate an evaluation plan with the applicant.				

**Consent to share regulatory information**

The undersigned hereby acknowledges and gives consent to the sharing of assessment reports and information with all Access Consortium agencies\*

Name of Authorised Signing Official: \_\_\_\_\_

Title, Company: \_\_\_\_\_

Signature \*\*: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

\* The Access Consortium comprises the medicines regulatory agencies from the following jurisdictions: Australia, Canada, Singapore, Switzerland, and United Kingdom.

\*\* Signatures (including digital/electronic versions, where permitted) must comply with the legal requirements of the jurisdiction(s) in which the EOI is being submitted.

**Publication of the Registration Decision**

For products evaluated under the international work-sharing process, an assessment report or similar documentation which supports the regulatory decision will be published, as per the standard process in each jurisdiction, where applicable. In each jurisdictions, where applicable, a publication process to support the regulatory decision will also be completed. All decisions will be published when an evaluation has been completed as part of the application.

Please indicate your understanding of this publication process

I understand that all regulatory decisions relating to my application and product will be published across all jurisdictions, where applicable, involved with the international work-sharing process.



**Summary of Differences between dossiers**

This form must be completed and submitted to each Access Consortium agency proposed in the EOI Request.

Modules and numbering reflect the ICH Common Technical Document. For modules/sub-modules which are **identical** for the dossiers filed between agencies, leave cell blank to report no differences. Where minor differences exist for any particular module/sub-module a **brief summary** of the differences should be described, and an X included in the corresponding cell(s). All differences in the dossier must be identified.

If complete information on the differences between dossiers is not available at the time of the filing of the EOI request form, the form should be completed with the available information; the remaining information should be provided at a later time, but prior to the filing of the applications.

1. Module 1 of the CTD submission will be country specific.
2. It is expected that the formulation of the final product will be identical across all Access jurisdictions. Products with different formulations are not easily amenable to workshare and the sponsor should seek alternative pathway
3. The proposed manufacturing process and sites for the drug substance (DS) and drug product (DP) should be identical in the registration dossier to be submitted. If differences in manufacturing process and/or sites are envisaged this should be submitted separately as variation after the completion of the joint approval process.
4. For comparability assessment, we prefer that the key reference medicine (RM) be EU/US sourced. Please note that the EU/US-sourced RM may need to be bridged to specific Access country-sourced RM (see point 4 below).
5. There may be unique requirements for biosimilar comparability across different Access jurisdictions. Please complete Table 2 below to highlight these differences. While a broad-based comparability assessment would be attempted, please note that country-specific requirements will still have to be met.

Module	Information in application to be filed with the proposed agencies (specify TGA, HC, HSA, SMC or MHRA):	Brief discussion of differences
--------	--	---------------------------------

	TGA Australia	Health Canada	HSA Singapore	Swissmedic Switzerland	MHRA UK	
<b>Module 3·</b>						
<b>3.2.5 Drug Substance</b>						
3.2.S.1 General Information						
3.2.S.2 Manufacture						
3.2.S.3 Characterisation						
3.2.S.4 Control of the Drug Substance						
3.2.S.5 Reference Standards or Materials						
3.2.S.6 Container Closure System						
3.2.S.7 Stability						

---

· If available, for biosimilar, please provide an overview of the type of molecule, mechanism of action, summary of manufacturing process/flow chart for the drug product and drug substance and manufacturing site.

Module	Information in application to be filed with the proposed agencies (specify TGA, HC, HSA, SMC or MHRA):					Brief discussion of differences
	TGA Australia	Health Canada	HSA Singapore	Swissmedic Switzerland	MHRA UK	
<b>3.2.P Drug Product</b>						
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product						
3.2.P.2 Pharmaceutical Development						
3.2.P.3 Manufacture						
3.2.P.4 Control of Excipients						
3.2.P.5 Control of Drug Product						
3.2.P.6 Reference Standards or Materials						
3.2.P.7 Container Closure System						
3.2.P.8 Stability						
<b>3.2.A Appendices</b>						

Module	Information in application to be filed with the proposed agencies (specify TGA, HC, HSA, SMC or MHRA):					Brief discussion of differences
	TGA Australia	Health Canada	HSA Singapore	Swissmedic Switzerland	MHRA UK	
3.2.A.2 Adventitious agents safety evaluation						
<b>3.2.R Regional Information</b>						
3.2.R Biosimilar comparability evaluation						
<b>Module 4</b>						
4.2 Study Reports						
4.2.1 Pharmacology						
4.2.2 Pharmacokinetics						
4.2.3 Toxicology						

· If available, please provide a list of Non-Clinical Studies (number, type, title and description)

Module	Information in application to be filed with the proposed agencies (specify TGA, HC, HSA, SMC or MHRA):					Brief discussion of differences
	TGA Australia	Health Canada	HSA Singapore	Swissmedic Switzerland	MHRA UK	
4.2.3.1 Single-dose toxicity						
4.2.3.2 Repeat-dose toxicity						
4.2.3.3 Genotoxicity						
4.2.3.4 Carcinogenicity						
4.2.3.5 Reproductive and Developmental Toxicity						
4.2.3.X Any other differences						
4.3 Literature References						
<b>Module 5*</b>						
5.2 Tabular Listing of all Clinical Studies						

\* If available, please provide a list of Clinical Studies (number, type, title and description)

Module	Information in application to be filed with the proposed agencies (specify TGA, HC, HSA, SMC or MHRA):					Brief discussion of differences
	TGA Australia	Health Canada	HSA Singapore	Swissmedic Switzerland	MHRA UK	
5.3 Clinical Study Reports						
5.3.1 Reports of Biopharmaceutic Studies						
5.3.2 Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics Using Human Biomaterials						
5.3.3 Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies						
5.3.4 Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies						
5.3.5 Reports of Efficacy and Safety Studies						
5.3.6 Reports of Post-Marketing Experience						
5.3.7 Case Report Forms and Individual Patient Listings						

Module	Information in application to be filed with the proposed agencies (specify TGA, HC, HSA, SMC or MHRA):					Brief discussion of differences
	TGA Australia	Health Canada	HSA Singapore	Swissmedic Switzerland	MHRA UK	
5.4 Literature References						
<b>Reference Medicine</b>						
Reference Medicine Used						
Indications approved for the reference medicine						
Approved strengths of reference medicine						

**Table 2: Use/choice of reference medicine (RM) for biosimilar comparability**

		Explanation and additional data location
1. RM for comparability is EU/US-sourced?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No*	
2. Would bridging data (or acceptable evidence) to demonstrate equivalence of the RM to relevant Access country-sourced RM be provided?***	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
3. RM registered in all Access countries based on full quality, safety and efficacy data?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No***	



- \*Please note that for ease of ACCESS biosimilars workshare, the preference is to use US/EU-sourced RM for main comparability studies
- \*\*Please refer to individual ACCESS country requirements for bridging studies
- \*\*\*If the answer to this is 'No', please specify which country in the table above.

**Project Orbis: Global Submission Plan (IR to company)**

Application #:	
Product:	
Indication:	

Application submission timeline to the Project Orbis countries including names and contact information (address, phone number, email address, contact person) for each Sponsor or Sponsor-affiliate responsible for the country-specific submission.

Country	Application Type (*NME/NAS or supplement)	Proposed Indication	Proposed final (complete) dossier filing date: (mm/dd/yyyy)	Name and Contact information for Sponsor or Sponsor-affiliate responsible for submission	Proposed Approval Pathway(s)	Proposed Timeline (Standard/Priority)	Clinical Trials Supporting Proposed Indication	Other relevant information (e.g., Orphan designation or any other designation)
USA								
Australia								
Brazil								
Canada								
Israel								
Singapore								
Switzerland								
United Kingdom								

\*NME/NAS: New Molecular Entity/New Active Substance

- If you are not submitting to (a) certain POP(s) please provide the rationale.
- If you are not submitting to (a) certain POP(s) would you reconsider if they were interested in participating?

**MODEL OWNER'S**

**AUTHORIZATION FOR FDA TO SHARE  
CONFIDENTIAL COMMERCIAL AND/OR TRADE SECRET INFORMATION WITH A FOREIGN  
GOVERNMENT AGENCY OR INTERNATIONAL ORGANIZATION**

**(OWNER OF THE NON-PUBLIC INFORMATION SHOULD PREPARE ON ITS LETTERHEAD)**

[DATE]

[FDA Component contact name]

[Title]

[Office]

[Center]

U. S. Food and Drug Administration

[Address]

RE: FDA's Sharing of Non-Public Information concerning [Insert Application Number, Insert Name of Regulated Product(s)] with [Insert name of Foreign Government Agency or International Organization]

Dear [Component contact],

On behalf of [insert name of owner of the information], the owner of trade secret information related to the above-referenced regulated product(s), I authorize the United States Food and Drug Administration (FDA) to share the information described below with the [insert name of Foreign Government Agency or International Organization] solely for the purpose of [insert description of purpose]. I understand that the information may contain confidential commercial or financial information or trade secrets within the meaning of 18 U.S.C. § 1905, 21 U.S.C. § 331(j), 5 U.S.C. § 552(b)(4), 21 U.S.C. § 306j(c), and 21 U.S.C. § 387f(c) that is exempt from public disclosure.

I agree to hold FDA harmless for any injury caused by FDA's sharing the information with [insert name of Foreign Government Agency or International Organization].

Information to be shared: Any data or information regarding [NDA or BLA or supplement #]:

Authorization is given to FDA to share the above-mentioned information without deleting confidential commercial or financial or trade secret information. As indicated by my signature, I am authorized to provide this consent on behalf of *[insert name of company]* and my full name, title, address, telephone number, and fax number are set out below for verification. I am sending a copy of this letter to *[the Foreign Government Agency or International Organization]* with which FDA may share the information.

Sincerely,

---

(Signature)

---

(Printed name)

---

(Title)

---

(Telephone & Fax Numbers)

cc: *[insert NDA, BLA or supplement #]*

cc: *[Name of Foreign Government Agency Contact or International Organization]*

---

NOM – PRÉNOMS : **BEDOIS OLGA**

TITRE DE LA THÈSE :

**L'ENREGISTREMENT DES PRODUITS BIOLOGIQUES À L'INTERNATIONAL PAR  
L'UTILISATION DES VOIES DE RELIANCE DU CONSORTIUM ACCESS ET DU PROJET  
ORBIS**

---

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

LA COMPLEXITÉ DE L'ÉVALUATION DES PRODUITS BIOLOGIQUES IMPOSE DE NOMBREUX DÉFIS AUX AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES. CETTE ÉTAPE PRÉALABLE À L'ENREGISTREMENT DU PRODUIT SUR UN TERRITOIRE CONDITIONNE POURTANT LA MISE À DISPOSITION DE NOUVELLES SOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR LES PATIENTS.

EN COLLABORANT ENSEMBLE À L'ÉCHELLE INTERNATIONALE, LES AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES PEUVENT OPTIMISER L'UTILISATION DE LEURS RESSOURCES HUMAINES ET FINANCIÈRES, TOUT EN ACCÉLÉRANT L'ACCÈS DE LEUR POPULATION À DES PRODUITS INNOVANTS.

PAR L'ÉTUDE DES PROCÉDURES DU CONSORTIUM ACCESS ET DU PROJET ORBIS, CETTE THÈSE VISE À METTRE EN AVANT LES AVANTAGES ET LES DÉFIS DE L'UTILISATION DES PROCÉDURES DE RELIANCE À L'INTERNATIONAL.

---

MOTS CLES

**ENREGISTREMENT, PRODUITS BIOLOGIQUES, RELIANCE, ACCESS, ORBIS**

---

**JURY**

**PRÉSIDENT : MR MARC-ANTOINE BAZIN, MAITRE DE CONFÉRENCE EN CHIMIE  
THÉRAPEUTIQUE, UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE NANTES**

**ASSESEURS : MR JEAN-MICHEL ROBERT, PROFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE ET  
THÉRAPEUTIQUE, UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE NANTES**

**MME VALÉRIE PHAM, PHARMACIEN EN INDUSTRIE, GENTILLY**

---