

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 17 septembre 2015  
Par Mlle LINDNER Lucie**

---

**La réglementation des médicaments orphelins au niveau européen  
illustrée par l'approbation du riociguat et du macitentan dans l'hypertension  
artérielle pulmonaire.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** (Tartar, André, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille)

**Assesseur(s) :** (Sergheraert, Eric, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille)

**Membre(s) extérieur(s) :** (Perrot, Marion, Docteur en Pharmacie)



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :  
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE  
Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Eric KERCKHOVE  
Professeur Eric BOULANGER  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Damien CUNY  
Professeur Benoit DEPREZ  
Professeur Murielle GARCIN  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur :  
Assesseur en charge de la pédagogie  
Assesseur en charge de la recherche  
Assesseur délégué à la scolarité  
Assesseur délégué en charge des  
relations internationales  
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY  
Professeur Bertrand DECAUDIN  
Dr. Annie Standaert  
Pr. Patricia Melnyk  
Dr. Christophe Bochu  
  
Pr. Philippe Chavatte  
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique

M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme		Béatrice	Toxicologie
	I. GRAVE		
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques

Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

*A Monsieur André Tartar, président de thèse:* pour l'honneur de présider le jury de cette thèse et pour tous les conseils et avis éclairés donnés au long de mes études de pharmacie, notamment en filière industrie.

*A Monsieur Eric Sergheraert, conseiller de thèse :* pour avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour vos conseils et votre réelle disponibilité pour faire avancer cette thèse.

*A Madame Marion Perrot, membre du jury :* pour ta participation à ce jury. Merci pour le temps consacré à la relecture de cette thèse.

*Au Professeur Olivier Sitbon, du centre de référence de l'HTAP, service de pneumologie et soins intensifs de l'Hôpital Universitaire de Bicêtre (AP-HP) :* pour son aide et ses réponses concernant l'HTAP qui m'ont permis d'éclaircir certains points de ce sujet.

A l'ensemble des personnes rencontrées au cours de mes études et expériences professionnelles, qui m'ont permis de progresser dans les connaissances liées au métier de pharmacien, qui m'ont encouragée, conseillée et transmis leur savoir.

Mes remerciements vont également à ma famille et mes amis et plus particulièrement:

*A mes parents,* pour m'avoir toujours soutenue au cours de ces années d'études.

*A mes cousines, Juliette et Justine* pour leur présence et en souvenir de tous les bons moments passés ensemble.

*A Clément,* pour son soutien.

*A mes amis de pharma :* les ADR, les Cout-Cout, la Tea-Team, les Zozot ... Sans vous, ces 6 années n'auraient pas eu le même goût. Aux bons moments que nous avons déjà vécu sur Lille ou ailleurs et aux suivants.

*A Charlène,* pour son amitié et sa relecture.

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>6</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>8</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>10</b>
<b>I. LA REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS ORPHELINS EN EUROPE</b> .....	<b>11</b>
A. DEFINITIONS EN EUROPE ET HISTORIQUE DE LA REGLEMENTATION .....	11
B. LE REGLEMENT COMMUNAUTAIRE SUR LES MEDICAMENTS ORPHELINS ET LES AUTRES TEXTES DE REFERENCE EN EUROPE .....	14
1. <i>Le règlement communautaire sur les médicaments orphelins : points essentiels</i> .....	14
2. <i>Le règlement de la Commission (CE) N°847/2000 du 27 avril 2000 : implémentation du règlement initial sur les définitions essentielles</i> .....	20
3. <i>Les communications et lignes directrices principales de la Commission concernant les médicaments orphelins</i> .....	21
C. LA SITUATION DES MEDICAMENTS ORPHELINS EN EUROPE EN 2014 .....	23
1. <i>Quelques chiffres</i> .....	23
2. <i>Le marché des médicaments orphelins</i> .....	26
<b>II. APPLICATION A UNE MALADIE RARE : CHOIX DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE (HTAP)</b> .....	<b>29</b>
A. PREVALENCE-EPIDEMIOLOGIE .....	29
B. PHYSIOPATHOLOGIE.....	30
1. <i>Quelques rappels d'anatomie</i> .....	31
2. <i>Mécanismes de l'HTAP : facteurs biologiques et remodelage vasculaire</i> .....	34
3. <i>Facteurs impliqués dans la vasoconstriction et vasodilatation pulmonaire : aspect moléculaire</i> .....	36
C. CLASSIFICATION .....	37
D. DIAGNOSTIC DE L'HTAP.....	40
E. LES TRAITEMENTS DEJA DISPONIBLES DANS L'HTAP.....	44
1. <i>Les traitements symptomatiques et non-spécifiques</i> .....	45
2. <i>Les traitements spécifiques</i> .....	47
3. <i>Le marché des médicaments dans l'HTAP</i> .....	53
<b>III. LE RIOCIQUAT ET LE MACITENTAN : MISE EN PRATIQUE DE L'APPROBATION EUROPEENNE DE MOLECULES AVEC DESIGNATION ORPHELINE DANS L'HTAP</b> .....	<b>54</b>
A. MECANISMES D'ACTION ET PREUVES DE L'EFFICACITE (ESSAIS CLINIQUES FOURNIS POUR LE DOSSIER D'AMM).....	54
1. <i>Riociguat</i> .....	54
2. <i>Macitentan</i> .....	64
B. DATES CLES DANS LES PROCEDURES D'ENREGISTREMENT AUPRES DE L'EMA .....	71
1. <i>Riociguat (Adempas®)</i> .....	71
2. <i>Macitentan (Opsumit®)</i> .....	74
C. LES LABORATOIRES A L'ORIGINE DE CES 2 AMM.....	79
1. <i>Le laboratoire Bayer</i> .....	79
2. <i>Le laboratoire Actelion</i> .....	81
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>84</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>86</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>91</b>
<i>Annexe 1</i> : .....	91



## **Abréviations**

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

APP: Adaptation Posologique Plafonnée

BMPR: Bone Morphogenetic Protein Receptor

BNP: Peptide natriurétique de type B

CE: Communauté Européenne

CEE: Communauté Economique Européenne

cGMP: Guanosine MonoPhosphate cyclique ou GMP cyclique

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

COMP: Committee for Orphan Medicinal Products

EMA: European Medicines Agency

EPAR: European Public Assessment Report

ERA: Endotheline Receptor Antagonist – Antagonistes aux récepteurs à l'endothéline

ET: Endothéline

EUCERD: European Union Committee of Experts on Rare Diseases

FDA: Food and Drug Administration

GC: Guanylate Cyclase

HTAP: HyperTension Artérielle Pulmonaire

HTP-TEC: Hypertension Pulmonaire ThromboEmbolique Chronique

MHLW: Ministry of Health Labour and Welfare

NO: Monoxyde d'azote

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PAP: Pression Artérielle Pulmonaire

PCP: Pression Capillaire Pulmonaire

PDE: PhosphDiEstérase

PME : Petite et Moyenne Entreprise

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

RVP: Résistance Vasculaire Pulmonaire

sGC: Guanylate Cyclase soluble

TDM6: Test de marche de 6 minutes

TGF: Transforming Growth Factor

UE: Union Européenne

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Table des figures

Figure 1: Les procédures de désignation des médicaments orphelins (EMA)

Figure 2: L'aire thérapeutique des médicaments évalués par le COMP (EMA)

Figure 3: Le bloc cœur-poumons (HTAPFrance.com)

Figure 4: Anatomie du cœur

Figure 5: Structure des artères de moyen calibre (Sanofi-Aventis France)

Figure 6: Lésions vasculaires chez un patient atteint d'HTAP (pah-info.com)

Figure 7: Exemples de résultats de tests diagnostic chez un patient atteint d'HTAP idiopathique

Figure 8 : Algorithme décisionnel dans le traitement de l'HTAP, dérivé de celui présenté au 3ème symposium mondial de l'HTAP

Figure 9: Les cibles pharmacologiques dans les voies du monoxyde d'azote et du cGMP dans l'HTAP

Figure 10: Résultats des critères d'évaluation primaires et secondaires à la semaine 16 (N Engl J Med 2013;369:319-29)

Figure 11: Effets du riociguat sur le test de marche de 6 minutes (TDM6) lors de la dernière visite de l'étude CHEST-1 (semaine 16) -'Adempas -EMA/H/C/002737 -IB/0003/G Product information'

Figure 12: Résultats des critères d'évaluation primaires et secondaires à la semaine 12 (N Engl J Med 2013;369:330-40.)

Figure 13: Effets du riociguat sur le critère d'évaluation primaire lors de la dernière visite (semaine 12) -'Adempas -EMA/H/C/002737 -IB/0003/G Product information'

Figure 14: La voie de l'endothéline

Figure 15: Kaplan-Meier représentant les effets du macitentan sur le critère d'évaluation primaire (pourcentage de patients libre d'un évènement lié à l'HTAP en fonction du temps)

Figure 16: Nombre de patients ayant subi des évènements correspondant aux critères d'évaluation primaires et secondaires de l'étude SERAPHIN en fonction du groupe (N Engl J Med 2013;369:809-18.)

Figure 17: Calendrier simplifiée d'évaluation d'une demande d'AMM en procédure centralisée

## Introduction

Un médicament orphelin est un médicament destiné au traitement de pathologies « rares ». Cette définition est à préciser en fonction de la zone géographique considérée. Le terme est apparu en 1983 aux États-Unis afin d'inciter les industries pharmaceutiques à développer des médicaments dans ces pathologies touchant un faible nombre de patients.

La mise à disposition de traitements pour ces pathologies met en jeu plusieurs acteurs à savoir les laboratoires pharmaceutiques, les patients (et associations de patients) et les pouvoirs publics.

L'hypertension artérielle pulmonaire fait partie de ces maladies orphelines. C'est une pathologie rare et grave qui se traduit par une augmentation des résistances artérielles pulmonaires pouvant conduire à une insuffisance cardiaque droite.

Grâce à la mise en place d'un règlement communautaire concernant ce type de médicaments, les laboratoires ont été incités à développer des médicaments dans le traitement de cette pathologie, jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché européenne. Le riociguat et le macitentan font partie de ces médicaments dits orphelins.

Au travers de ce travail, nous allons voir comment le règlement orphelin a permis l'obtention de nouvelles autorisations de mise sur le marché au niveau européen dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Nous allons donc tout d'abord aborder les points techniques de la réglementation des médicaments orphelins au niveau européen. Puis une deuxième partie de ce travail sera consacrée à l'hypertension artérielle pulmonaire. Enfin, nous détaillerons les points importants dans le développement des deux molécules suivantes : le riociguat et le macitentan. C'est-à-dire leurs mécanismes d'action, les essais cliniques ayant conduit à leur mise sur le marché et leurs intérêts économiques pour les entreprises les développant.

# I. La réglementation des médicaments orphelins en Europe

## A. Définitions en Europe et historique de la réglementation

Les **maladies rares** sont définies au niveau européen par l'EMA, l'agence européenne du médicament basée à Londres (nommée par la suite « l'Agence »). Elle coordonne les ressources scientifiques mises à disposition par les différents États Membres pour évaluer et surveiller les médicaments à usage humain et animal. Une maladie rare est une maladie qui entraîne une menace pour la vie ou une invalidité chronique et qui n'affecte pas plus de 5 personnes sur 10000 dans l'Union Européenne. Ce qui représente au maximum 250000 personnes pour une maladie donnée dans l'Union Européenne<sup>1</sup>.

Les médicaments qui sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic de ces maladies rares, graves ou qui entraînent une menace pour la vie sont appelés des « **médicaments orphelins** ».

Il apparaît clairement 2 conditions principales dans la définition d'un médicament orphelin : la notion de **prévalence appliquée alternativement avec un autre critère : l'absence ou le faible retour sur investissement** pour les laboratoires qui développent ce type de traitement et **l'existence préalable d'autres méthodes de diagnostic de traitement ou de prévention** de la maladie. Ces points seront repris par la suite puisqu'ils constituent les fondements du règlement communautaire sur les médicaments orphelins<sup>2</sup>.

Ces définitions sont à l'origine de la réglementation spécifique concernant les médicaments orphelins. En effet, la faible fréquence de survenue de certaines affections empêche l'amortissement par les ventes escomptées du médicament du coût de développement. Le modèle économique dit « classique » n'est pas adapté à

---

<sup>1</sup> 'EMA- Medicines for Rare Diseases'

<[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000034.jsp&mid=Wc0b01ac058002d4eb](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&mid=Wc0b01ac058002d4eb)>.

<sup>2</sup> *Règlement (CE) N°141/2000 Du Parlement Européen et Du Conseil Du 16 Décembre 1999 Concernant Les Médicaments Orphelins, Journal Officiel Des Communautés Européennes* <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=FR>>.

ce type de médicament et il est important que les patients souffrant de telles pathologies bénéficient de la même qualité de traitement que les autres.

L'objectif clairement défini de l'Union Européenne était d'introduire un système communautaire visant à inciter les industries pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie à développer des médicaments orphelins et de prévoir des mesures d'incitation pour la recherche et la mise sur le marché de ces médicaments.

Avant la création d'un règlement communautaire, la notion de médicaments orphelins était évoquée sous forme d'ébauche dans la *directive 75/318/CEE* du conseil du 20 mai 1975 relative au rapprochement des législations des États Membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques<sup>3</sup>.

Dans ce texte, il était fait état dans la troisième partie Essais cliniques, Chapitre III Instruction de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique que :

« Lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'effet thérapeutique et la non-nocivité dans les conditions normales d'emploi parce que :

a) les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets ;

b) l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets ;

c) des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements,

l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avec les réserves suivantes :

a) la spécialité en question ne doit pouvoir être délivrée que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier ;

b) la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur la spécialité en question. »

---

<sup>3</sup> 'Directive Du Conseil Du 20 Mai 1975 Relative Au Rapprochement Des Législations Des Etats Membres Concernant Les Normes et Protocoles Analytiques, Toxico-Pharmacologiques et Cliniques En Matière D'essais de Spécialités Pharmaceutiques.'

Cette notion n'a été que très légèrement modifiée par la *directive 91/507/CEE* du 19 juillet 1991.

Largement inspiré des mesures déjà existantes aux États-Unis, le règlement (CE) N°141/2000 du parlement européen et du conseil concernant les médicaments orphelins (qui sera nommé « règlement sur les médicaments orphelins » dans la suite de ce travail) a été adopté le 16 décembre 1999. Il se lit en parallèle d'un règlement d'application CE numéro 847/2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament orphelin et définissant les concepts de médicaments similaires et de supériorité clinique qui seront expliqués en détails par la suite.

En effet, dès 1983, les États-Unis ont adopté des mesures pour promouvoir le statut orphelin avec la signature de l'Orphan Drug Act qui a la particularité de toucher non seulement les produits pharmaceutiques ou biologiques mais aussi les dispositifs médicaux et les produits diététiques.

Au Japon, c'est le 1<sup>er</sup> octobre 1993 que le gouvernement reconnaît le statut orphelin et met en place un statut légal pour ces médicaments ainsi que des incitations en termes de recherche et développement, de propriétés intellectuelles et industrielles et de commercialisation.

De manière générale, il faut noter qu'il n'y a pas d'harmonisation globale (au niveau mondial) pour les médicaments orphelins notamment concernant la notion de prévalence. En effet, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis accorde la désignation orpheline à un médicament destiné au traitement d'une maladie touchant moins de 200000 personnes sur le territoire américain et au Japon le Ministère du travail et de la santé (*Ministry of Health, Labour and Welfare – MHLW*) indique que la prévalence de la maladie pour laquelle est destiné le médicament orphelin doit être inférieure à 4 sur 10000 habitants. Le cas de chaque produit est donc à étudier séparément selon les régions du monde où le promoteur souhaite voir son produit disponible pour les patients.

En Europe, la création du règlement communautaire a été fortement souhaitée par la France, qui entre 1994 et 1997 a publié plusieurs rapports sur ce thème (dont « Les orphelins de la santé » rédigé à la demande de l'Inserm et destiné à Philippe Douste-

Blazy alors ministre des affaires sociales, de la santé et de la ville ou encore un rapport de la direction des affaires scientifiques et techniques du syndicat national de l'industrie pharmaceutique dont le sujet était de favoriser le développement des médicaments en Europe et plus particulièrement en France).

## ***B. Le règlement communautaire sur les médicaments orphelins et les autres textes de référence en Europe***

### **1. Le règlement communautaire sur les médicaments orphelins : points essentiels<sup>4</sup>**

Nous allons maintenant entrer dans une explication détaillée du règlement communautaire numéro 141/2000 sur les médicaments orphelins, 4 points essentiels de ce règlement sont à retenir et sont présentés ci-dessous :

#### **a) Les critères de désignation**

Ces critères sont repris dans l'article 3 du règlement. Nous pouvons voir 2 conditions cumulatives. À l'intérieur de ces 2 conditions, les 2 critères (ou sous-conditions) sont alternatifs.

-Tout d'abord la notion de prévalence appliquée alternativement avec un autre critère, l'absence ou le faible retour sur investissement.

Un médicament peut prétendre à la désignation orpheline s'il est destiné au diagnostic, à la prévention, ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de 5 personnes sur 10000 **ou** s'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique et qu'il est peu probable qu'en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté ne génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement.

---

<sup>4</sup> Règlement (CE) N°141/2000 Du Parlement Européen et Du Conseil Du 16 Décembre 1999 Concernant Les Médicaments Orphelins.

-Puis la notion de l'existence d'autres méthodes de diagnostic, de prévention ou de traitement.

En plus de démontrer la faible prévalence/absence de retour sur investissement, le promoteur doit démontrer l'absence de méthodes satisfaisantes de diagnostic, de prévention ou de traitement de l'affection considérée **ou** si ces méthodes existent (qu'elles soient médicamenteuses ou non), que le médicament en question procurera un bénéfice notable pour les personnes.

Le bénéfice notable<sup>5</sup> est décrit comme un avantage important ou une contribution majeure sur le plan clinique, la justification repose sur des hypothèses de bénéfice émises par le promoteur. Nous pouvons citer des exemples de bénéfice notable tels que :

- des facilités d'auto administration,
- des bénéfices chez les patients résistants à la méthode existante,
- un profil de sécurité amélioré,
- une formulation ou une voie plus appropriée...

Le choix du critère à l'intérieur des conditions principales au moment de la demande de désignation orpheline est fait par le promoteur.

Les demandes de désignation sont examinées par un comité composé d'experts nommés par les États Membres. Il convient de vérifier que ces critères **sont toujours valides au moment de l'examen de la demande d'autorisation de mise sur le marché**, en effet il existe la plupart du temps un certain délai entre la désignation orpheline et la demande d'AMM ce qui peut entraîner une modification des critères de désignation initiaux. C'est par exemple le cas pour le riociguat qui a obtenu sa désignation orpheline le 20 décembre 2007 dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire incluant l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique alors que la demande d'AMM a été soumise le 5 février 2013 ou encore dans une moindre mesure pour le macitentan puisque la désignation orpheline a été obtenue le 29 septembre 2011 pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et la demande d'AMM a elle été soumise le 25 octobre 2012. La Commission Européenne (nommée par la suite « la Commission ») estime que le

---

<sup>5</sup> 'Communication de La Commission Relative Au Règlement (CE) n°141/2000 Du Parlement Européen et Du Conseil Concernant Les Médicaments Orphelins (2003/C 178/02).'



moment le plus approprié pour cette réévaluation est lorsque l'AMM est imminente<sup>6</sup>. Cela signifie que la révision a lieu au moment où toutes les dépenses nécessaires au développement du médicament ont été faites notamment les dépenses liées à la phase III.

Il y a donc 2 visions des conditions de désignation avant la mise sur le marché. La seconde peut entraîner un retrait de la désignation orpheline. En effet les mesures incitatives, et notamment l'exclusivité commerciale, sont liées au maintien de la désignation orpheline au moment où le médicament reçoit son AMM.

Le Comité des Médicaments Orphelins (COMP) revoit donc la désignation sur la base des données disponibles au moment de la demande d'AMM<sup>7</sup>. Un rapport sur la maintenance des critères de désignation ayant conduit à la désignation du produit en tant que médicament orphelin est fourni (il s'agit donc d'une réévaluation des critères choisis par le promoteur), il contient :

- la prévalence de la pathologie au jour où est soumise la demande d'AMM,
- le caractère d'invalidité qu'engendre la maladie au jour où est soumise la demande d'AMM,
- l'état actuel des autres méthodes de diagnostic, de prévention et de traitement de la maladie orpheline,
- si disponible, le bénéfice apporté par le médicament orphelin.

Cette évaluation par le COMP est menée de façon indépendante mais en parallèle de l'évaluation du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP).

En résumé sur ce point, la désignation de médicament orphelin est une décision de la Commission qui donne droit à des mesures d'incitation, la procédure est gratuite et peut être demandée à tout moment du développement pour tous les médicaments à usage humain.

---

<sup>6</sup> 'Communication de La Commission Relative Au Règlement (CE) n°141/2000 Du Parlement Européen et Du Conseil Concernant Les Médicaments Orphelins (2003/C 178/02).'

<sup>7</sup> European Medicines Agency, 'Marketing Authorisation and Market Exclusivity'

<[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000392.jsp&mid=W0b01ac058061f019](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000392.jsp&mid=W0b01ac058061f019)>.

## **b) Le comité des médicaments orphelins (COMP)**

La création d'un comité spécialisé est décidée dans le règlement (article 4), il a vu le jour en 2001. Ce comité est en charge de l'examen des demandes de désignation de médicaments orphelins, de conseiller la Commission sur l'élaboration et la mise en place d'une politique des médicaments orphelins en Europe, de l'assister dans les discussions internationales et dans les contacts avec les groupes d'assistance aux patients (avis scientifiques) et enfin de l'assister dans l'établissement de lignes directrices.

Ce comité est composé d'un président et d'un vice-président, d'un représentant par État Membre, de 3 représentants des associations de patients, de 3 membres nommés par la Commission sur proposition de l'agence.

## **c) La procédure de désignation**

La procédure de désignation des médicaments est définie dans l'article 5. Il s'agit d'une procédure en 90 jours. La demande accompagnée des renseignements et documents tels que les noms et adresses du promoteur, du principe actif du médicament, de l'indication thérapeutique proposée et de la justification des critères de désignation peut être déposée auprès de l'Agence à tout stade du développement du médicament.

La suite de la procédure comprend une vérification de la validité de la demande par l'Agence avant de préparer un rapport pour le comité. Le Jour 1 (J1) de la procédure débute après cette validation, l'avis et l'évaluation du comité dans les 90 jours peut comprendre l'émission d'une liste de question à J60.

Au cours de cette procédure, le comité se concentre sur l'évaluation de la nature de la menace pour la vie ou de l'invalidité de la maladie, de la prévalence (moins de 5 personnes sur 10000), sur le fait que sans les mesures d'incitation la commercialisation du médicament ne générerait pas un retour sur investissement suffisant.

L'Agence conseille au promoteur de demander une réunion de pré-soumission afin d'obtenir la meilleure issue à la demande. La présentation doit bien mettre en avant les points suivants :

- la maladie avec une description détaillée de l'indication dans laquelle la demande est faite,
- une description détaillée du principe actif, son mode d'action, les données non-cliniques et cliniques disponibles,
- la nature menaçante ou potentiellement mortelle de la maladie,
- la prévalence,
- si applicable, le promoteur peut indiquer les thérapies alternatives déjà approuvées,
- l'intention de soumettre la demande de désignation orpheline auprès des autres agences de santé des autres régions du monde.

#### **d) Les mesures d'incitation**

Décrites dans les articles 6, 7, 8 et 9 du règlement, les mesures d'incitation ont pour objectif de pousser l'industrie à promouvoir la recherche, le développement et la mise sur le marché de traitements destinés aux patients atteints de maladies orphelines.

-L'article 8 traite de **l'exclusivité commerciale**, il s'agit de la mesure d'incitation phare de ce règlement. Il est dit que si une autorisation de mise sur le marché est accordée à un médicament orphelin selon le règlement CEE Numéro 2309 /93 ou des procédures de reconnaissance mutuelle des articles 7 et 7 bis de la directive 75 /319/CEE, la Communauté et les États Membres n'acceptent pas d'autre demande d'autorisation de mise sur le marché, pour la même indication thérapeutique, pour une durée de **10 ans**.

Toutefois cette période peut être réduite à 6 ans si à la fin de la cinquième année d'exclusivité les critères de désignation développés plus tôt dans l'article 3 du règlement ne sont plus remplis. Ce point sera repris ultérieurement.

De plus, un médicament dit similaire peut obtenir une autorisation de mise sur le marché, pour la même indication dans certaines conditions particulières, à savoir :

- si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial a donné son consentement au second demandeur,
- si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial n'est pas en mesure de fournir ce médicament en quantité suffisante,
- si le second demandeur peut établir que le second médicament, quoique similaire au médicament orphelin déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects.

Un promoteur qui souhaite obtenir une désignation orpheline puis une AMM sur la base de la supériorité clinique doit donc satisfaire les conditions décrites dans l'article 3 du règlement communautaire et aussi préparer un rapport sur la notion de supériorité clinique. Le rapport doit inclure une comparaison des deux produits sous l'aspect de la supériorité clinique en faisant plus particulièrement référence:

- aux résultats des études cliniques,
- à la littérature scientifique.

Cette notion de médicament similaire sera reprise par la suite.

-Les articles 6,7 et 9 évoquent les autres mesures :

- Le demandeur de l'AMM d'un médicament orphelin peut bénéficier de l'assistance à l'élaboration de protocoles par l'EMA. Cette assistance peut concerner l'optimisation du dossier concernant le développement, la rédaction des protocoles cliniques, ou encore une assistance plus réglementaire dans le but de maximiser la satisfaction aux exigences réglementaires.
- Les médicaments orphelins sont soumis obligatoirement à la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché, prévue par le règlement (CE) No 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire. Un médicament ayant obtenu une désignation orpheline bénéficie d'un accès direct à cette procédure. Cet accès est également facilité du fait de l'exonération des redevances habituellement demandées au promoteur souhaitant bénéficier de cette procédure. La diminution des redevances concerne également les autres activités réglementaires qui peuvent toucher le médicament. Le montant de la réduction est révisé tous les ans en fonction du budget disponible par l'Agence.

-L'article 9 précise que la Communauté et les États membres peuvent bénéficier des mesures d'incitation pour promouvoir la recherche, le développement et la mise sur le marché de médicaments orphelins. Un inventaire de toutes les mesures est publié et mis à jour par la Commission. Le dernier date de juillet 2014 et reprend les mesures disponibles, il est écrit par l'EUCERD (European Union Committee of Experts on Rare Diseases).

D'après l'article 10 du règlement sur les médicaments orphelins, la publication d'un rapport général sur l'expérience acquise dans l'application du présent règlement était programmée par la Commission. Cette publication a eu lieu le 20 juin 2006<sup>8</sup>.

## **2. Le règlement de la Commission (CE) N°847/2000 du 27 avril 2000 : implémentation du règlement initial sur les définitions essentielles<sup>9</sup>**

Ce règlement communautaire établit les dispositions d'applications des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définit les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique ».

Les points à explorer par rapport aux critères de désignation concernent la prévalence, les perspectives de rendement de l'investissement ainsi que l'existence d'autres méthodes de diagnostic, de prévention ou de traitement.

Pour justifier la prévalence de moins de 5 personnes sur 10000, le promoteur doit fournir des documents de référence faisant autorité si disponibles, la documentation utile sur l'affection à traiter qui prouve le caractère menaçant pour la vie ou d'invalidité chronique ainsi qu'une analyse bibliographique de la littérature scientifique pertinente.

---

<sup>8</sup> COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES, *COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT on the Experience Acquired as a Result of the Application of Regulation (EC) No 141/2000 on Orphan Medicinal Products and Account of the Public Health Benefits Obtained Document on the Basis of Article 10 of Regulation (EC) No 141/2000* (Brussels, 20 June 2006).

<sup>9</sup> *Règlement (CE) N°847/2000 de La Commission Du 27 Avril 2000 établissant Les Dispositions D'application Des Critères de Désignation D'un Médicament En Tant Que Médicament Orphelin et Définissant Les Concepts de 'Médicament Similaire' et de 'Supériorité Clinique', Journal Officiel Des Communautés Européennes* <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0847&from=FR>>.

Sur le volet économique, le promoteur doit fournir la documentation concernant les dépenses mises en œuvre au cours de la mise au point du médicament, la documentation concernant toutes éventuelles aides ou mesures fiscales dont il aurait bénéficié au sein de la Communauté. Les coûts prévus après la demande de désignation sont également à évaluer, ainsi qu'une estimation des recettes escomptées pendant les 10 premières années de ventes du médicament.

La notion de médicament similaire est entendue comme un médicament contenant une ou plusieurs substances actives similaires à celles contenues dans un médicament orphelin déjà autorisé et pour la même indication, ce terme de substance active regroupe les substances strictement identiques ou celles possédant les mêmes grandes caractéristiques de structure moléculaire et qui agissent par le même mécanisme notamment :

-les isomères, complexes, esters etc.

-la même macromolécule ou une macromolécule qui ne varie de la macromolécule originale que par des variations de la structure moléculaire.

Le terme de supériorité clinique se définit comme un avantage thérapeutique notable évalué d'après l'effet constaté sur un paramètre cliniquement significatif dans des essais cliniques ou comme possédant une plus grande innocuité.

### **3. Les communications et lignes directrices principales de la Commission concernant les médicaments orphelins**

Quand on évoque les textes de références concernant la réglementation des médicaments orphelins en Europe, il est également important d'évoquer certaines communications et lignes directrices de la Commission.

-La première, numéro 2003/C 178/02 du 29 juillet 2003 est une communication sur les questions relatives à la mise en œuvre de la désignation orpheline et les dispositions concernant l'exclusivité commerciale<sup>10</sup>. Elle donne des précisions sur les articles 3,5 et 7 du règlement 141/2000 mais aussi sur l'article 8.

---

<sup>10</sup> 'Communication de La Commission Relative Au Règlement (CE) n°141/2000 Du Parlement Européen et Du Conseil Concernant Les Médicaments Orphelins (2003/C 178/02).'

Pour un médicament destiné au diagnostic ou à la prévention d'une affection, la Commission considère que le calcul de la fréquence des personnes touchées par la pathologie doit être fondé sur la population à qui un tel produit devrait être administré pendant un an. Le promoteur d'un médicament orphelin doit montrer une balance bénéfique/risque supérieure à d'éventuelles thérapies déjà existantes plutôt que de montrer que les méthodes actuelles ne sont pas satisfaisantes.

La communication a aussi pour but de repréciser que la désignation orpheline et l'obtention de l'AMM sont 2 choses bien distinctes, à ce titre elle précise que les critères de désignation orpheline seront réexaminés avant l'obtention de l'AMM. Le moment le plus opportun semble être au moment du rendu de l'avis du CHMP.

Concernant la réévaluation du maintien de la désignation à la fin des cinq premières années, il est demandé au titulaire de l'AMM de fournir à la Commission les informations concernant le marché, les prix et le remboursement, les coûts de distribution, l'estimation annuelle du nombre des patients traités ou des prescriptions, et toutes les autres données économiques nécessaires liées au médicament orphelin autorisé dans l'ensemble des États Membres (comme expliqué précédemment). Ces informations servent à faciliter le suivi régulier du critère de non-rentabilité. Les autorités compétentes de chaque pays sont également actives dans ce réexamen.

-La deuxième, numéro 2008/C 242/08 du 23 septembre 2008 est une ligne directrice concernant l'application des articles 8 et 3 du règlement 141/2000 et notamment l'évaluation de la similarité en cas de demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament similaire à un médicament orphelin déjà sur le marché<sup>11</sup>.

Pour la similarité, un rapport est demandé. Il doit comparer le médicament avec les médicaments orphelins autorisés et il doit conclure à la similarité ou à l'absence de similarité, en fonction des trois critères d'évaluation suivants:

- caractéristiques structurelles moléculaires,
- mécanisme d'action, et

---

<sup>11</sup> Journal officiel de l'Union Européenne, *Ligne Directrice Pour Certains Aspects de L'application de L'article 8, Paragraphes 1 et 3, Du Règlement (CE) No 141/2000: évaluation de La Similarité Des Médicaments Par Rapport Aux Médicaments Orphelins Autorisés Bénéficiant de L'exclusivité Commerciale et évaluation Des Dérégulations à Cette Exclusivité Commerciale*, 2008.

— indication thérapeutique.

-Enfin la ligne directrice numéro 2008/C 242/07 du 23 septembre 2008<sup>12</sup> est uniquement consacrée au réexamen de la période d'exclusivité commerciale des médicaments orphelins possible au bout de 5 ans d'exclusivité commerciale. Ce réexamen (qui réduit la période d'exclusivité à 6 ans) ne doit pas être systématique pour tous les produits désignés comme médicaments orphelins, le début de la procédure devrait être dû aux informations reçues d'un État Membre, s'il dispose d'indications suffisantes qui montrent que les critères de désignation ne sont plus satisfaits.

La réévaluation s'effectue en deux étapes :

-Le COMP réévalue dans une première phase les critères de désignation initiaux soutenus par le promoteur (concernant la prévalence ou l'absence de retour sur investissement et concernant l'absence de méthode satisfaisante ou le bénéfice notable)

-Dans un second temps, si le COMP pense que les critères initiaux de désignation ne sont plus remplis, une deuxième occasion est donnée au promoteur pour montrer que l'exclusivité commerciale peut être maintenue. Le promoteur est alors prié de fournir des informations justifiant les autres critères (alternatifs) de désignation.

La Commission rend une décision sur la base de l'avis du COMP. Cette décision est adoptée dans les 30 jours suivant l'avis.

## **C. La situation des médicaments orphelins en Europe en 2014**

### **1. Quelques chiffres <sup>13</sup>**

Tous les ans, l'Agence publie un rapport permettant de faire un point sur ses missions, ses différentes activités et de suivre l'évolution du paysage du marché des médicaments en Europe.

---

<sup>12</sup> Journal officiel de l'Union Européenne, *Ligne Directrice Sur Les Aspects de L'application de L'article 8, Paragraphe 2, Du Règlement (CE) No 141/ 2000 Du Parlement Européen et Du Conseil: Réexamen de La Période D'exclusivité Commerciale Des Médicaments Orphelins*, 2008.

<sup>13</sup> *European Medicines Agency Science Medicines Health Annual Report 2014*  
<[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2015/04/WC500186306.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2015/04/WC500186306.pdf)>.



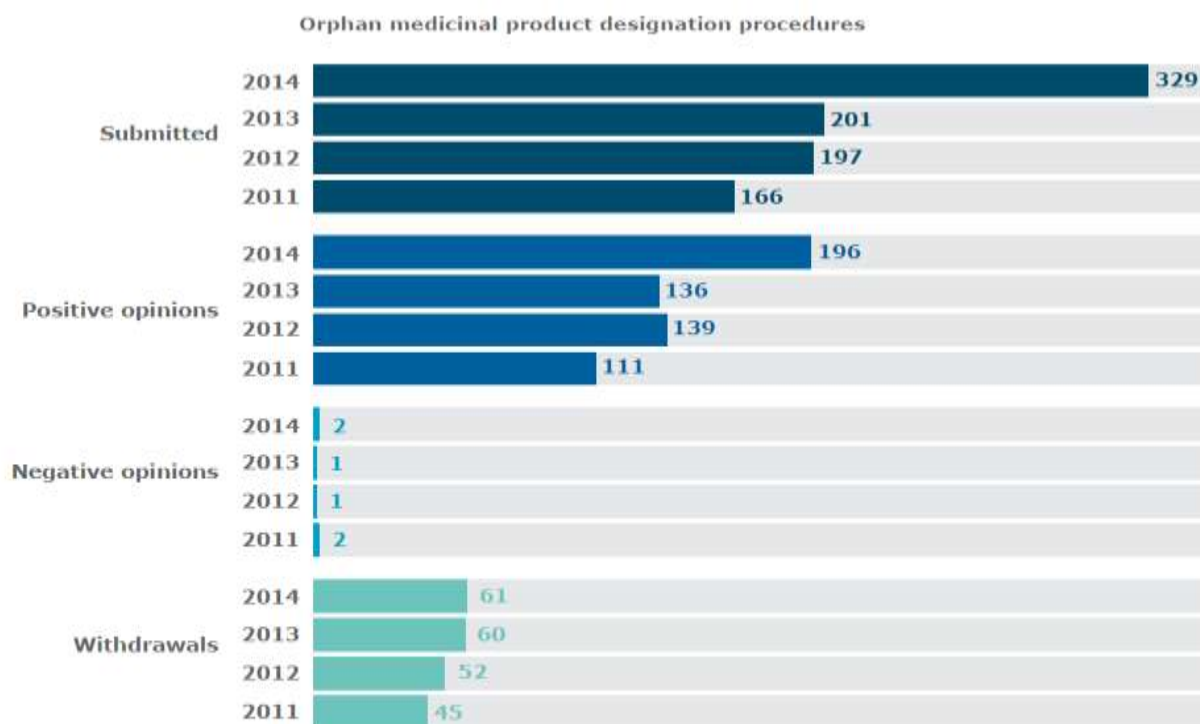
Au moment où j'ai effectué ce travail, le dernier rapport publié était celui de l'année 2014, publié en avril 2015. L'EMA consacre une partie de ce rapport au paysage des médicaments orphelins.

Au cours de l'année 2014, la désignation orpheline a été accordée 196 fois ce qui correspond au plus grand nombre de désignations accordées depuis l'entrée en vigueur du règlement en 2000.

Depuis 2011, le nombre de demandes de désignations orphelines soumises a quasiment doublé. Ceci montre l'intérêt des industries pour les médicaments orphelins ainsi que l'intérêt de ce règlement mis en œuvre en 2000, il représente un moyen important pour ces dernières d'innover.

La figure 1 ci-dessous permet de se représenter les évolutions de 2011 à 2014 du nombre de procédures concernant les médicaments orphelins au niveau de l'EMA.

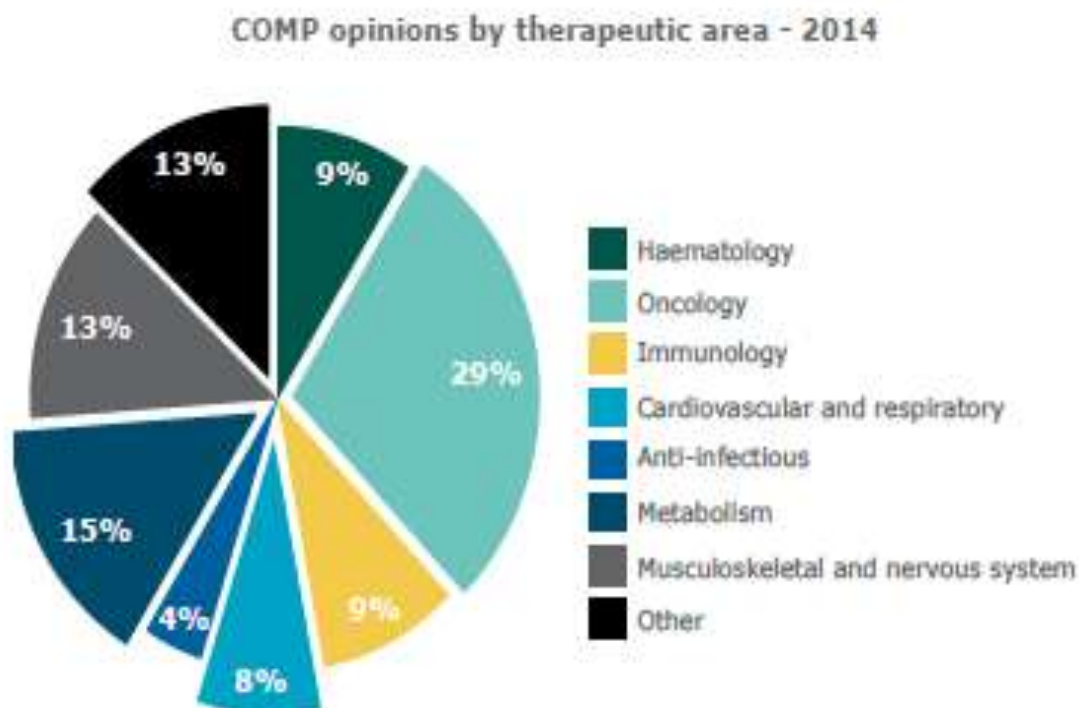
Figure 1 : Les procédures de désignation des médicaments orphelins (EMA)



Comme présenté dans le rapport général de la Commission en 2006, le nombre d'AMM délivrées suite à une désignation orpheline ne concerne lui que 19% des produits désignés orphelins entre 2000 et 2005 (soit 49 produits). Dans le rapport de l'EMA, nous pouvons lire qu'en 2014, 17 médicaments désignés orphelins ont reçu une opinion positive pour une AMM sur les 196 désignés orphelins.

Une autre des caractéristiques mise en évidence par l'EMA concerne l'aire thérapeutique pour laquelle le nombre de désignations orphelines est la plus importante. Comme en 2013 (et en 2012) la plus représentée dans les AMM de médicaments orphelins est l'oncologie avec 29% des parts comme nous pouvons le voir sur la figure 2. Cette tendance peut s'expliquer par le besoin permanent de nouvelles thérapies dans ce domaine extrêmement vaste dans lequel le développement de thérapies ciblées est possible.

Figure 2 : L'aire thérapeutique des médicaments évalués par le COMP (EMA)



## 2. Le marché des médicaments orphelins

Les données économiques concernant les médicaments orphelins restent limitées depuis la mise en œuvre du règlement spécifique.

Dans le contexte économique actuel où de nombreux gouvernements cherchent à réduire les coûts liés à la santé et où le modèle des blockbusters développés par les grandes entreprises pharmaceutiques (parfois appelées les « Big pharma ») n'est plus le modèle privilégié, le ciblage des médicaments orphelins par les industries pharmaceutiques est une belle voie de développement. Les revenus potentiels générés par ces médicaments sont aussi grands que ceux des autres médicaments du fait de la taille restreinte des essais cliniques (à cause de la difficulté à recruter des patients dans des zones géographiques proches, des critères d'évaluation plus difficiles à trouver), des incitations financières proposées par la réglementation et du prix élevé des médicaments orphelins une fois sur le marché qui sont souvent des

molécules innovantes.<sup>14</sup> Le délai d'accès au marché est également plus rapide pour les médicaments orphelins que pour les autres.

Quelque soit la taille de l'entreprise qui souhaite développer un médicament, le projet économique doit prendre en compte plusieurs facteurs :

- les frais de recherche et de développement et les frais liés aux phases cliniques et non cliniques,
- les frais de structure (et de personnel),
- la prévalence de la pathologie pour laquelle le médicament est développé qui s'apparente à la taille du marché,
- les frais liés à la production,
- les frais liés aux procédures d'enregistrement,
- le délai avant un retour sur investissement souhaité.

Le facteur qui peut freiner les industries à s'engager dans de tels développements, (et qui fait la particularité des médicaments orphelins) est la prévalence de la pathologie. Pour une indication donnée la prévalence est extrêmement faible. Cependant une même molécule peut obtenir plusieurs désignations orphelines différentes pour des indications différentes et donc des populations différentes et ainsi renforcer son potentiel à générer des revenus plus importants. Une étude réalisée par Thomson Reuters, publiée en 2012, montre un lien entre le lancement d'un médicament orphelin dans plusieurs indications et la valeur globale du médicament<sup>15</sup>.

En 2014, les ventes mondiales de médicaments orphelins ont atteint 97 milliards de dollars soit une augmentation de 7.3% par rapport à 2013. Ce chiffre correspond à près de 15% des ventes du marché mondial du médicament de prescription et cette tendance devrait se poursuivre jusqu'en 2020.<sup>16</sup>

---

<sup>14</sup> Kiran Meekings, Cory Williams and John Arrowsmith, 'Orphan Drug Development: An Economically Viable Strategy for Biopharma R&D', *Drug Discovery Today* \_ Volume 17, Numbers 13/14 \_ July 2012 <<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.drudis.2012.02.005>>.

<sup>15</sup> Kiran Meekings, Cory Williams and John Arrowsmith, 'Orphan Drug Development: An Economically Viable Strategy for Biopharma R&D', *Drug Discovery Today* \_ Volume 17, Numbers 13/14 \_ July 2012 <<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.drudis.2012.02.005>>

<sup>16</sup> Evaluate Pharma, *Orphan Drug Report 2014* <[www.evaluategroup.com/orphandrug2014](http://www.evaluategroup.com/orphandrug2014)>.

L'intérêt du modèle économique des médicaments orphelins est donc une balance entre les risques pris par les industries pour développer des médicaments destinés à une faible proportion de la population, qui engendrent des frais de recherche et développement importants et le bénéfice de ces frais pour l'innovation thérapeutique et la découverte de nouvelles classes thérapeutiques. Il faut également noter qu'en 2008, environ 85 % des désignations orphelines étaient faites par des petites et moyennes entreprises (PME).<sup>17</sup>

Ce chiffre ne doit pas masquer l'intérêt des grandes entreprises pharmaceutiques pour le marché des médicaments orphelins, en effet au cours des années 2000 de grands laboratoires pharmaceutiques se sont créés un portefeuille de médicaments orphelins via des fusions et acquisitions de sociétés de biotechnologies spécialisées dans ce domaine. C'est par exemple le cas de Genzyme racheté par Sanofi en 2011 ou encore de Genentech racheté par Roche en 2009.<sup>18</sup>

Dans cette première partie nous avons donc vu en détails le règlement communautaire des médicaments orphelins. La suite de ce travail, sera consacrée au développement d'une des pathologies considérée comme rare par l'EMA : l'hypertension artérielle pulmonaire.

---

<sup>17</sup> Harald Heemstra, Remco L.A de Vruhe and Sonja Van weely, 'Orphan Drug Development across Europe: Bottlenecks and Opportunities', *Drug Discovery Today* \_ Volume 00, Number 00 \_ June 2008, 00 (2008) <<http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.drudis.2008.05.001>>.

<sup>18</sup> Ashish Kakkar and Neha Dahiya, 'The Evolving Drug Development Landscape: From Blockbusters to Niche Busters in the Orphan Drug Space', *Drug Dev Res* 75□: 231–234, 2014, Wiley Online Library, 75 (2014) <<http://dx.doi.org/DOI: 10.1002/ddr.21176>>.

## **II. Application à une maladie rare : Choix de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**

### **A. Prévalence-Epidémiologie**

L'HTAP est une maladie rare dont la prévalence est difficile à évaluer à cause de deux points : tout d'abord très peu de rapports contenant des données sur l'incidence et la prévalence des formes les plus communes d'HTAP sont disponibles et deuxièmement la non-spécificité des symptômes entraîne un diagnostic tardif et peut fausser les chiffres. Cette difficulté se traduit par des chiffres différents retrouvés selon les sources.

De plus, le terme d'HTAP rassemble différents sous groupes qui seront repris en détails plus loin dans cette partie.

Cependant, les résultats obtenus en 2006 dans le registre national de l'hypertension artérielle pulmonaire en France sont souvent utilisés comme référence et cités dans la littérature.

À ce titre, la prévalence estimée de l'HTAP est de 15 cas pour un million d'habitants<sup>19</sup>.

D'après Orphanet, le portail des maladies rares et des médicaments orphelins en Europe, la prévalence estimée de l'HTAP est de 3.3 sur 100000 en Europe. Ce chiffre se traduit par un taux de 0.33 personnes touchées sur 10000 habitants<sup>20</sup> ce qui correspond bien à la définition du médicament orphelin en Europe avec une prévalence inférieure à 5 personnes sur 10000.

Les chiffres retrouvés dans les rapports de l'EMA sont aussi différents bien que toujours dans la définition du médicament orphelin :

---

<sup>19</sup> Marc Humbert, Olivier Sitbon and Ari Chaouat, 'Pulmonary Arterial Hypertension in France Results from a National Registry', *Am J Respir Crit Care Med*, 173 (2006), 1023–30 <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200510-1668OC>>.

<sup>20</sup> Orphanet, 'Prévalence Des Maladies Rares : Données Bibliographiques Prévalence, Incidence Ou Nombre Classés Par Ordre Alphabétique Des Maladies Wwww.orpha.net Numéro 1 | Juillet Publié de Cas', 2015 <[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_ordre\\_alphabetique.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf)>

-D'après l'EMA, en mars 2012, l'HTAP touchait entre 1.4 et 2.7 personnes sur 10000 dans l'Union Européenne (incluant la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein), ce qui correspond à un total de 71000 à 137000 personnes.<sup>21</sup>

- Toujours d'après l'EMA, le chiffre correspond à l'HTAP dans l'Union Européenne en février 2014 était de moins de 1.8 personnes sur 10000 soit moins de 92000 personnes.<sup>22</sup>

-Selon cette même source, en avril 2014, l'HTAP incluant l'HTP-TEC touchait moins de 2 personnes sur 10000 sur le territoire européen (Union Européenne incluant la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein), ce qui correspond à moins de 102000 personnes.<sup>23</sup>

La pathologie est à prédominance féminine (1.7 femmes pour 1 homme) et peut survenir à n'importe quel âge bien que l'âge moyen du diagnostic soit de 45 ans<sup>24</sup>.

La prévalence peut s'avérer plus élevée dans certains groupes à risque tels que chez les patients atteints de HIV.

Sans traitement, les chances de survie des patients atteints d'HTAP ont été estimées en 2014 à 68% à un an, 48% à 3 ans et 34 % à 5 ans.<sup>25</sup>

## **B. Physiopathologie**

### Définition hémodynamique

Les hypertensions pulmonaires (parmi lesquelles nous retrouvons l'HTAP) sont un ensemble de pathologies caractérisées de façon hémodynamique par **l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP)**, supérieure

---

<sup>21</sup> EMA/COMP/68665/2012 and Committee for Orphan Medicinal Products, 'Public Summary of Opinion on Orphan Designation Sodium Nitrite for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension', 2012.

<sup>22</sup> EMA, 'Recommendation for Maintenance of Orphan Designation at the Time of Marketing Authorisation Opsumit (macitentan) for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension', 2014.

<sup>23</sup> EMA, 'Recommendation for Maintenance of Orphan Designation at the Time of Marketing Authorisation Adempas (riociguat) for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Including Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension', 2014.

<sup>24</sup> Adaani Frost, David Badesch and Robyn Barst, 'The Changing Picture of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the United States How REVEAL Differs From Historic and Non-US Contemporary Registries', *CHEST 2011; 139(1):128-137*.

<sup>25</sup> The Ohio State University Lung Center, 'Facts about Pulmonary Hypertension', 2014

<<http://lungcenter.osu.edu/specialtyprograms/pulmonaryhypertension/factsaboutpulmonaryhypertension/>>.

ou égale à 25 mmHg au repos<sup>26</sup> (alors que la normale est fixée à 14 mmHg au repos) et ou supérieure ou égale à 30mmHg à l'effort.

Sachant que cette pression artérielle pulmonaire moyenne est la résultante de plusieurs paramètres :

-la pression capillaire pulmonaire (PCP),  $\leq 15$  mmHg en cas d'HTAP

-le débit sanguin pulmonaire ( $\Delta p$ ),

-la résistance vasculaire pulmonaire (RVP),  $> 3$  unités Wood en cas d'HTAP

$$PAP = PCP + (\Delta p * RVP)$$

### Définition physiopathologique

Cette maladie est caractérisée par une obstruction vasculaire qui provoque une augmentation progressive de la résistance vasculaire droite.

Elle entraîne des symptômes généraux tels que de l'essoufflement (notamment à l'effort), de la fatigue, des douleurs thoraciques, et une tachycardie. Le risque le plus important à long terme dans cette pathologie est l'apparition d'une insuffisance cardiaque droite puisque le ventricule droit (détails ci-dessous) ne parvient plus à envoyer suffisamment de sang dans les poumons.

## **1. Quelques rappels d'anatomie**

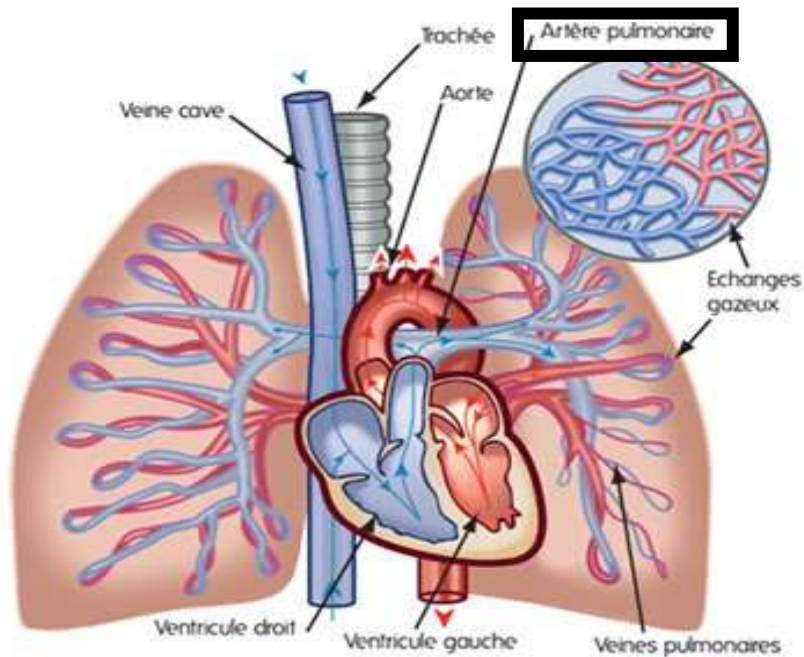
Pour situer, l'artère pulmonaire, voici ci-dessous une représentation du bloc cœur-poumons.

---

<sup>26</sup> Nazzareno Galié, Marius Hoepfer and Marc Humbert, 'Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), Endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)', *European Heart Journal* (2009) 30, 2493–2537, European Heart Journal, 2009.

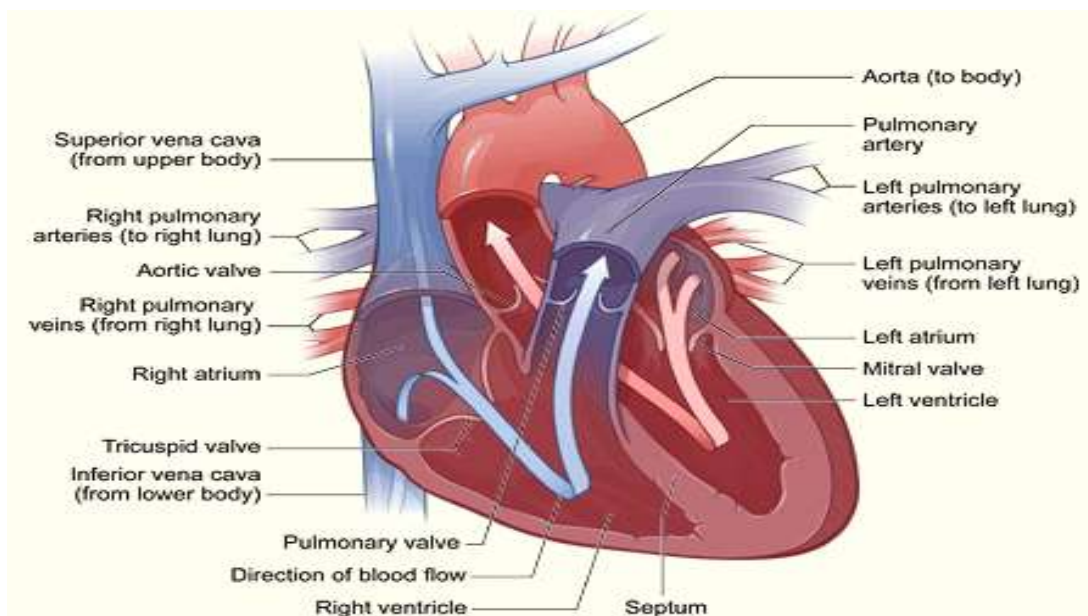


Figure 3 : Le bloc cœur-poumons (HTAPFrance.com)



Le cœur est un organe fibromusculaire creux, séparé par une paroi interne appelée le septum. Il est habituellement schématisé en 4 chambres. Les différents compartiments, artères et vaisseaux du cœur sont représentés sur la Figure 4 ci-dessous.

Figure 4 : Anatomie du cœur



Chez l'homme, le sang emprunte deux circuits :

- la grande circulation ou circulation générale ou circulation systémique qui permet un apport sanguin à tous les tissus du corps humain,
- la petite circulation ou circulation pulmonaire qui permet de renouveler les gaz du sang.

Chaque côté du cœur a une chambre supérieure et inférieure. La chambre en bas à droite est le ventricule droit qui amène le sang veineux (pauvre en oxygène et riche en gaz carbonique) au contact des alvéoles pulmonaires. Le sang circule alors dans les poumons, où il prend l'oxygène.

La chambre supérieure gauche est l'oreillette gauche qui reçoit le sang riche en oxygène des poumons. Le sang est ensuite pompé dans la chambre en bas à gauche, le ventricule gauche. Du ventricule gauche, le sang est pompé vers le reste du corps à travers une artère appelée l'aorte.<sup>27</sup>

Dans l'hypertension artérielle pulmonaire, c'est la circulation du sang dans les poumons qui est perturbée. C'est donc à partir des vaisseaux qui partent du ventricule droit et qui vont vers les poumons que l'on observe une pression artérielle anormalement élevée : à savoir l'artère pulmonaire qui se sépare en artère pulmonaire droite et gauche puis se divise en plusieurs petites branches et vaisseaux. Schématiquement, on peut dire qu'un *obstacle* s'oppose à l'éjection du sang par le ventricule droit.

Pour bien comprendre le mécanisme de cette pathologie, il est également important de rappeler la structure d'un vaisseau.

Les vaisseaux sanguins, et particulièrement les artères, sont constitués de 3 couches ou tuniques différentes<sup>28</sup>: l'intima (la plus interne), la média et l'adventice (la plus externe).

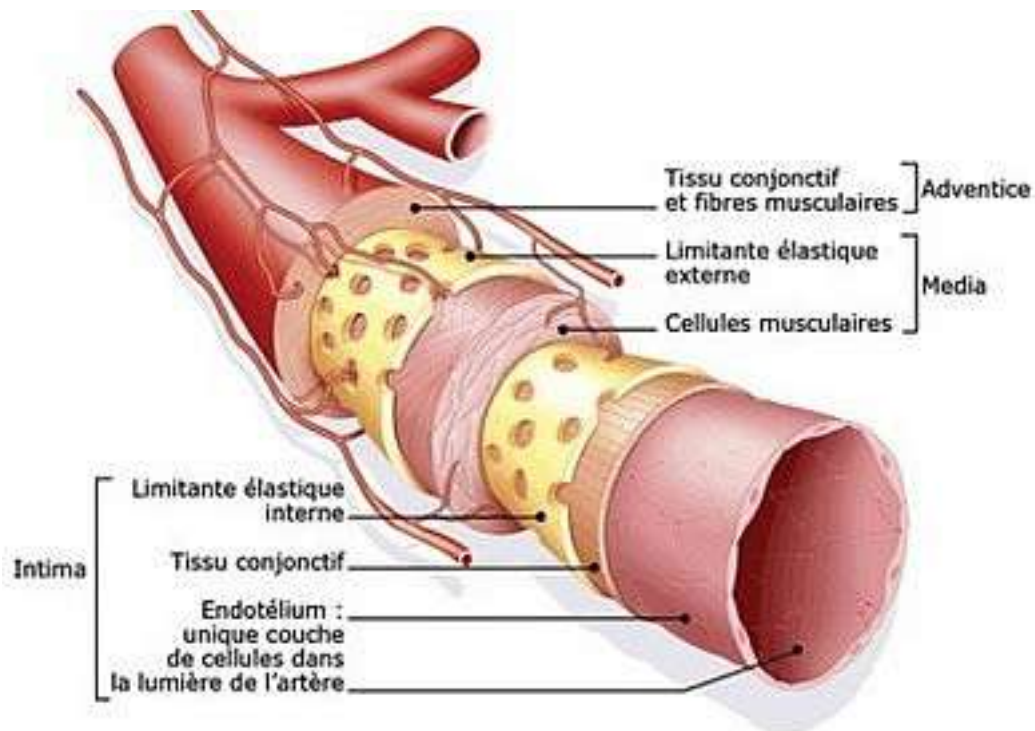
L'intima est composée d'un endothélium et de tissu conjonctif (en contact direct avec le sang), la média est composée de fibres musculaires lisses et élastiques, l'adventice est composée d'un tissu conjonctif et de terminaisons du système nerveux autonome.

---

<sup>27</sup> Larousse Encyclopédie, 'Circulation Sanguine'  
<[http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/circulation\\_sanguine/34108](http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/circulation_sanguine/34108)>.

<sup>28</sup> Stéphane Frayon and others, 'La Cellule Musculaire Lisse Vasculaire'  
<<http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cmlv/cmlv-a2.htm>>.

Figure 5 : Structure des artères de moyen calibre (Sanofi-Aventis France)



## 2. Mécanismes de l'HTAP : facteurs biologiques et remodelage vasculaire<sup>29</sup>

L'HTAP affecte les petites artères pulmonaires. Des changements dans les cellules qui tapissent les artères pulmonaires sont observés et l'inflammation semble jouer un rôle important dans l'évolution de la pathologie. La maladie se caractérise par une obstruction vasculaire qui conduit à une **augmentation des résistances vasculaires pulmonaires**. La cause principale de ce remodelage vasculaire est une prolifération cellulaire excessive avec défaut d'apoptose des cellules de la media et de l'intima. D'autres facteurs et changements peuvent également influencer sur les artères pulmonaires, les principaux sont cités ci-dessous :

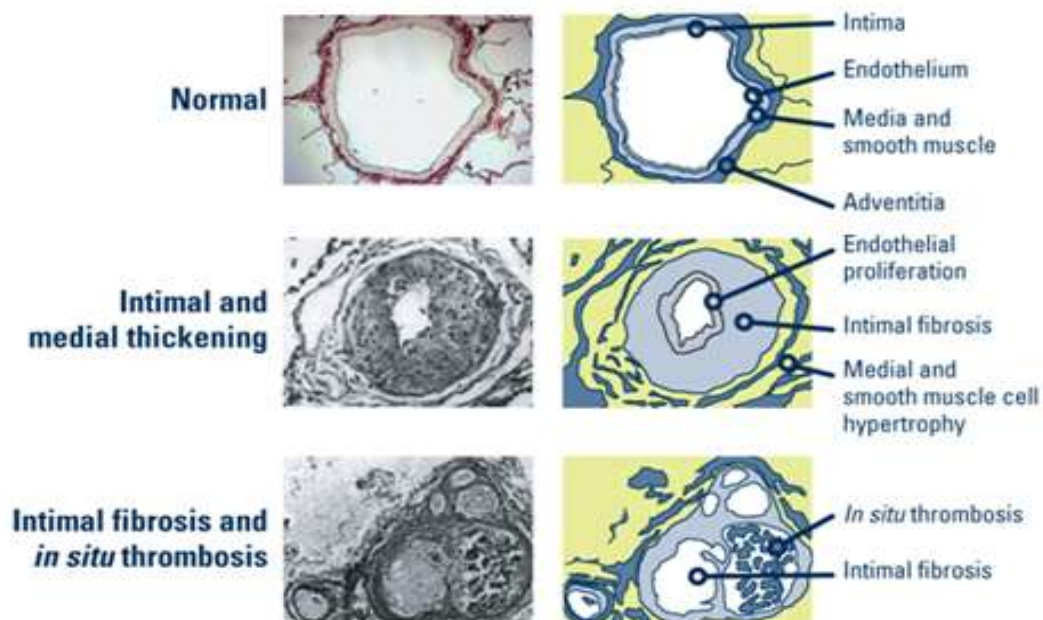
- les parois des artères se resserrent : c'est le phénomène de vasoconstriction,
- les parois des artères sont rigides à la naissance ou deviennent rigides à la suite d'une prolifération de cellules (cellules musculaires lisses et cellules endothéliales),
- des caillots de sang se forment dans les artères : il s'agit de thrombose in situ.

<sup>29</sup> David Montani, Sven Günther and Peter Dorfmüller, 'Pulmonary Arterial Hypertension', *Montani et Al. Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:97, Orphanet Journal of Rare Diseases 2013 8:97., 8 (2013) <<http://dx.doi.org/doi:10.1186/1750-1172-8-97>>.

Les remodelages vasculaires qui accompagnent l'HTAP sont dus à des lésions histologiques. On peut observer une hypertrophie de la média, un épaissement de l'intima et de l'adventice, des lésions plexiformes (qui correspondent à une prolifération de cellules endothéliales et musculaires lisses) et des thromboses<sup>30</sup>. Nous pouvons observer ces lésions dans la figure ci-dessous :

Figure 6 : Lésions vasculaires chez un patient atteint d'HTAP (pah-info.com)

- artères pulmonaires normales
- hypertrophie de la média et de l'intima
- thrombose in situ



L'HTAP résulte donc d'une limitation du débit de la circulation du sang dans les artères pulmonaires qui entraîne une résistance vasculaire pulmonaire pathologique. Ces changements font qu'il est plus difficile pour le cœur de pomper le sang dans les artères pulmonaires et dans les poumons. En conséquence, la pression augmente dans les artères. De plus, comme le cœur travaille plus fort que la normale, le ventricule droit devient tendu et faible. Le cœur peut devenir si faible qu'il ne peut pas pomper suffisamment de sang vers les poumons. Cela provoque une insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque est la cause la plus fréquente de décès chez les personnes qui ont une HTAP.

<sup>30</sup> 'Définition HTAP -Actelion' <<http://www1.actelion.fr/fr/professionnels-de-sante/htap/definition.page>>.

Pour résumer les mécanismes physiopathologiques de l'HTAP, nous pouvons dire qu'ils sont hétérogènes et multifactoriels. Concernant l'origine de la pathologie, des prédispositions génétiques ainsi que des facteurs environnementaux tels qu'une infection, une inflammation ou une maladie auto-immune semblent entrer en jeu.

Dans moins de 10% des cas, l'HTAP est d'origine génétique (HTAP familiale), des mutations ont été repérées dans 2 gènes. L'un codant pour une protéine réceptrice des molécules de la super famille du Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF) nommée Bone Morphogenetic Protein Receptor de type 2 (BMPR2). Celle-ci joue un rôle dans la régulation de la prolifération et de l'apoptose des cellules endothéliales et des muscles vasculaires lisses. L'autre gène impliqué est celui codant pour l'activine receptor-like kinase 1 qui entraîne un dysfonctionnement dans la voie de transduction du TGF  $\beta$ <sup>31</sup>.

### **3. Facteurs impliqués dans la vasoconstriction et vasodilatation pulmonaire : aspect moléculaire**

- Endothéline et Prostacycline

Après avoir quitté le cœur et avant de rejoindre les cellules de l'organisme pour les oxygéner, le sang doit tout d'abord passer par les poumons. Du cœur aux poumons le sang doit passer par l'artère pulmonaire, puis des artères ou vaisseaux de plus en plus petits. Le diamètre et la tonicité de ces vaisseaux sanguins sont régulés par l'endothéline-1 (ET-1), protéine vasoconstrictrice produite par les cellules endothéliales.

Dans l'HTAP cette substance est présente en très grande quantité ce qui entraîne un rétrécissement des artères pulmonaires et donc une résistance au flux sanguin apparaît forçant le cœur et les poumons à travailler plus et ainsi la pression est trop importante. Les taux élevés d'ET-1 chez les patients souffrant d'HTAP sont corrélés à la sévérité de la pathologie.

L'endothélium vasculaire est donc marqué par une augmentation de la quantité de composés mitogènes vasoconstricteurs, et plus particulièrement de l'endothéline, qui se lie à deux récepteurs, ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub> (mais aussi le thromboxane A<sub>2</sub> ou la sérotonine). L'expression des transporteurs et des récepteurs à l'endothéline est

---

<sup>31</sup> B Sztrymf, A Yaici and X Jaïs, 'Génétique de L'hypertension Artérielle Pulmonaire: Données Récentes et Applications Pratiques', *Rev Mal REspir* 2005; 22: 796-805 Doi: 10.1019/200530105.

augmentée chez les patients atteints d'HTAP. L'endothélium vasculaire se caractérise aussi par un défaut de production des composés vasodilatateurs comme la prostacycline (puissant vasodilatateur mais également inhibiteur de l'activation des plaquettes).

L'environnement dans les vaisseaux est alors de nature à favoriser la coagulation, ce qui peut provoquer des lésions endothéliales, et qui expose d'autant plus le tissu sous-jacent de cellules musculaires lisses à des composés mitogènes circulants et la production de facteurs qui stimulent la prolifération cellulaire.

- Monoxyde d'azote (NO)

L'HTAP est associée à un dysfonctionnement endothélial, en effet, les patients atteints de cette pathologie produisent moins de NO, facteur relaxant de l'endothélium, qui possède également des propriétés antiprolifératives. Cet effet de vasodilatation est régulé par la voie du GMP cyclique (cGMP). Quand le NO se lie à la guanylate cyclase (enzyme du système cardio-pulmonaire), l'enzyme catalyse la production d'une molécule signalétique : le cGMP. Le GMP intracellulaire a un rôle important dans le processus de régulation du tonus vasculaire, de la prolifération, de la fibrose et de l'inflammation.

Les phosphodiésterases (PDE) sont des enzymes qui hydrolysent le cGMP, second messenger intracellulaire du monoxyde d'azote, en 5'GMP inactif. Le cGMP étant responsable de la vasodilatation, les PDE renforce le tonus vasoconstricteur.

Il s'agit là des principaux facteurs impliqués dans les phénomènes de vasoconstriction et de vasodilatation qui servent de **bases pour la recherche de traitements spécifiques** de l'HTAP. Ces traitements auront pour but de limiter l'importance de la vasoconstriction pulmonaire, de prévenir la thrombose intra vasculaire et l'apparition de l'insuffisance cardiaque droite.

### **C. Classification**

Actuellement, la classification des hypertensions pulmonaires se fait en cinq groupes en fonction des causes et des options de traitement. Dans tous les groupes, la pression moyenne dans les artères pulmonaires est supérieure à 25 mmHg.

Les grands principes de cette classification en cinq groupes ont été établis en 1998 à la suite du deuxième symposium mondial organisé à Evian, France. En effet, avant cette date, deux grands groupes d'hypertensions pulmonaires étaient établis, à savoir les primaires et les secondaires, déterminés en fonction des facteurs de risques.

En 2003, 2008 et 2013, au moment des troisième, quatrième et cinquième symposiums mondiaux organisés respectivement à Venise, Italie, à Dana Point, Etats-Unis et à Nice, France, la classification dite d'Evian a été revue en gardant ses grands principes organisationnels.

Cette classification est utilisée en pratique quotidienne par les médecins mais sert également pour le « labelling » des nouveaux médicaments approuvés par les agences de santé. Elle est également essentielle pour la réalisation d'essais cliniques avec des groupes de patients homogènes. Cette classification, plutôt clinique ne fait pas obstacle à l'utilisation d'une autre classification plus fonctionnelle en fonction de la gravité des symptômes qui sera présenté plus tard.

C'est donc la classification mise à jour en 2013 qui est présentée ci-dessous<sup>32</sup>:

-Hypertension artérielle pulmonaire proprement dite-HTAP (groupe 1) :

1.1 : forme idiopathique,

1.2 : forme familiale transmissible liée à des mutations sur :

1.2.1 BMPR 2

1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3

1.2.3 Mutation inconnue

1.3 : associée à l'utilisation de médicaments ou de toxines

1.4 : associée à :

1.4.1 une connectivite

1.4.2 une infection par le VIH

1.4.3 une hypertension portale

1.4.4 une cardiopathie congénitale

1.4.5 une schistosomiase

---

<sup>32</sup> Gérald Simonneau, Michael Gatzoulis and Ian Adatia, 'Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension', (*J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34-41), Journal of the American College of Cardiology, 62 (2013) <<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>>.



Il a été ajouté un groupe 1' dédié à la maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou l'hémangiomatose capillaire pulmonaire et un groupe 1'' pour l'HTAP persistante chez le nouveau-né.

Quand on parle d'HTAP, il s'agit donc d'un « raccourci » pour signaler les hypertensions pulmonaires classifiées en groupe 1.

-Hypertension pulmonaire associée à des maladies du cœur gauche appelée aussi hypertension veineuse pulmonaire (Groupe 2) :

2.1 : liée à un dysfonctionnement systolique

2.2 : liée à un dysfonctionnement diastolique

2.3 : liée à une pathologie valvulaire

2.4 : liée à une obstruction innée ou acquise des voies d'entrée ou de sortie du cœur gauche et des cardiomyopathies congénitales

-Hypertension pulmonaire associée à une maladie pulmonaire et/ou une hypoxémie (Groupe 3) :

3.1 : broncho-pneumopathies chroniques obstructives

3.2 : maladies interstitielles pulmonaires

3.3 : autres maladies pulmonaires

3.4 : syndrome d'apnée du sommeil

3.5 : troubles d'hypoventilation alvéolaires

3.6 : exposition chronique aux hautes altitudes

3.7 : anomalies de développement des poumons

-Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique HTP-TEC (par obstruction thromboembolique des artères pulmonaires proximales ou distales, ou par une obstruction d'origine non thrombotique (tumeur, parasite, corps étranger) (Groupe 4)

-Hypertensions d'origine diverses dues à des mécanismes inconnus ou multifactorielles (Groupe 5) :

5.1 : troubles hématologiques

5.2 : troubles généraux tel qu'une sarcoïdose

5.3 : troubles métaboliques : maladie de Gaucher, troubles thyroïdiens



5.4 : autres troubles : compression des vaisseaux pulmonaires (adénopathies, tumeur, médiastinite fibrosante).

#### **D. Diagnostic de l'HTAP<sup>33</sup>**

Le diagnostic et les tests menés pour détecter l'hypertension artérielle pulmonaire constituent une véritable enquête dont le but est non seulement de poser le diagnostic mais aussi de préciser la classe d'hypertension (avec le groupe correspondant comme défini plus tôt) et d'évaluer la gêne fonctionnelle et hémodynamique pour le patient.

Les examens nécessaires pour poser ce diagnostic sont :

- l'échocardiographie,
- l'électrocardiogramme,
- la radiographie thoracique et transthoracique.

D'autres examens tels que les tests de la fonction pulmonaire et artérielle (épreuve fonctionnelle respiratoire et test de marche), la mesure des gaz du sang, de la ventilation, la scintigraphie pulmonaire de perfusion, la tomодensitométrie à haute résolution de la poitrine, l'angiographie pulmonaire et plus rarement la pratique d'une biopsie pulmonaire peuvent permettre d'identifier d'autres pathologies, proches de l'hypertension artérielle pulmonaire. Afin de mesurer la gravité de l'HTAP, il peut être nécessaire de réaliser des tests d'effort. Le test qui confirme le diagnostic est le **cathétérisme cardiaque droit**.

#### L'échocardiographie

La détection de l'HTAP repose donc sur la réalisation d'une échocardiographie transthoracique couplée au Doppler.

Il s'agit d'un test de dépistage non-invasif qui permet de visualiser en temps réel, le cœur, les parois et les valves. Le Doppler permet de voir la circulation du sang dans les cavités cardiaques et les gros vaisseaux permettant ainsi de visualiser les fuites ou reflux entre les valves.

---

<sup>33</sup> Montani, Günther and Dorfmueller. Pulmonary arterial hypertension. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013 8:97

Cet examen permet de rechercher une élévation de la pression artérielle pulmonaire par l'estimation de la pression artérielle systolique, évaluée par la mesure de la vitesse du flux de régurgitation tricuspide. Si cette vitesse est supérieure à 2,5 m/s, des examens complémentaires doivent être réalisés.

### L'électrocardiogramme (ECG)

L'ECG, qui correspond à l'enregistrement de l'activité électrique du cœur, n'est pas un examen spécifique de l'HTAP. Il peut apporter des preuves suggestives via une hypertrophie ventriculaire droite et une dilatation de l'oreillette droite.

### La radiographie du thorax

Dans 90% des cas, cet examen est anormal. Des signes non-spécifiques peuvent être observés : cardiomégalie et dilatation des artères pulmonaires.

### Le cathétérisme cardiaque

Le principe du cathétérisme est d'introduire un dispositif médical, le cathéter, dans la lumière d'un organe (ici le cœur) afin d'en permettre l'exploration. Cet examen permet la mesure des constantes hémodynamiques ainsi que la réalisation de radiographie de l'organe après opacification.

La sonde est insérée à partir de la veine fémorale, ou de la veine sous-clavière ou encore de la veine jugulaire pour remonter jusqu'au cœur puis jusqu'aux artères pulmonaires.

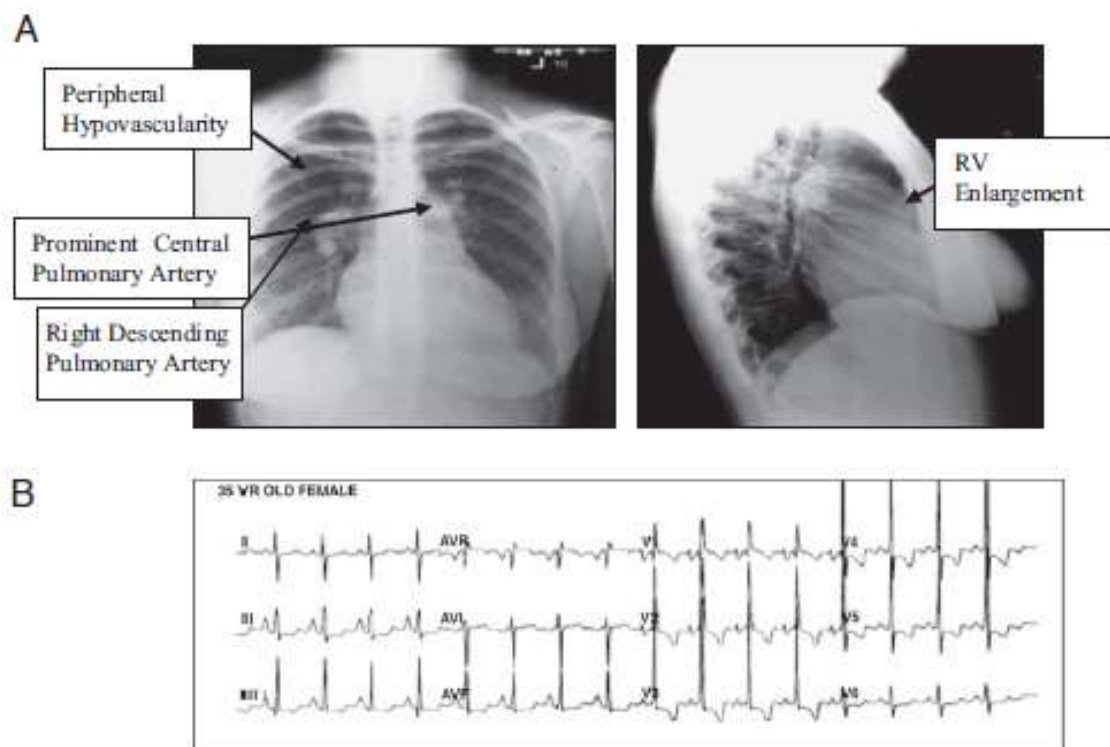
La sonde permet alors la mesure de la pression artérielle pulmonaire, de la pression auriculaire gauche et droite, du débit sanguin pulmonaire et l'analyse des gaz du sang veineux.

Au cours de cet examen, la mesure d'une pression moyenne dans l'artère pulmonaire au repos supérieure ou égale à 25 mmHg permet de confirmer le diagnostic. On mesure également une pression à l'effort supérieure à 30 mmHg, une pression d'occlusion inférieure à 15 mmHg et des résistances artérielles pulmonaires supérieures à 3 Unités Wood.

Figure 7 : Exemples de résultats de tests diagnostic chez un patient atteint d'HTAP idiopathique<sup>34</sup>

A- Radiographie pulmonaire postéro-antérieure et latérale sur laquelle nous observons une diminution du marquage vasculaire périphérique du poumon, une proéminence de l'artère pulmonaire et un élargissement du ventricule droit

B- ECG avec déviation du complexe QRS et élargissement de l'onde P



Suite à un diagnostic d'HTAP, il est également important que le médecin procède à une **évaluation de la sévérité** du type d'HTAP. En effet cela peut mener à un choix de traitement différent et le résultat est corrélé à la survie des patients<sup>35</sup>.

Cette évaluation se fait grâce à la tolérance à l'effort aussi appelée la capacité physique. Pour ce, on utilise le **test de marche de 6 minutes** qui permet d'attribuer

<sup>34</sup> Vallerie McLaughlin, Stephen Archer and David Badesch, 'ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association', *Circulation*. 2009;119:2250-2294, 2009.

<sup>35</sup> David Montani, X Jaïs and Olivier Sitbon, 'Hypertension Artérielle Pulmonaire', *Rev Mal Respir* 2005; 22: 651-66 <<http://dx.doi.org/10.1019/200530049>>.

une classe d'après **la classification fonctionnelle** de la dyspnée de la New York Heart association (NYHA). Le test de marche de 6 minutes et la classification fonctionnelle sont aujourd'hui utilisés dans les essais cliniques de nouveaux médicaments destinés au traitement de l'HTAP. L'efficacité de ces traitements s'évalue par l'amélioration de la capacité physique et idéalement les nouveaux traitements devraient prolonger le temps de survie, réduire la morbidité et améliorer les symptômes et la qualité de vie<sup>36</sup>.

Le test de marche de 6 minutes est un moyen simple et reproductible dans le temps pour évaluer l'évolution du handicap provoqué par la pathologie. Il doit être réalisé en association à une mesure de l'oxymétrie, de la fréquence cardiaque, à une évaluation par le patient de son score de dyspnée selon l'échelle de Borg (notée de 6 à 20 où 6 signifie : « Aucun effort » et 20 : « exténuant » ou « effort maximal ») et doit toujours se dérouler dans un environnement où des mesures d'urgence peuvent être appliquées rapidement.

Ci-après, voici le tableau de la classification fonctionnelle de la dyspnée adaptée à l'HTAP<sup>37</sup> (Organisation mondiale de la santé OMS ou World Health Organization WHO, Evian 1998, Version modifiée de la classification New York Heart Association NYHA).

---

<sup>36</sup> COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, 'GUIDELINE ON THE CLINICAL INVESTIGATIONS OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION', *Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008*, 2009.

<sup>37</sup> David Montani, X Jaïs and Olivier Sitbon, 'Hypertension Artérielle Pulmonaire', *Rev Mal Respir* 2005; 22: 651-66 <<http://dx.doi.org/10.1019/200530049>>.

Classe I	Patients atteints d'HTAP ne présentant pas de limitation de l'activité physique. Les activités physiques habituelles n'induisent pas de dyspnée ou de fatigue excessive ni de douleur thoracique
Classe II	Patients atteints d'HTAP légèrement limités dans leur activité physique. Ces patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques habituelles induisent une dyspnée ou une fatigue excessive ou des douleurs thoraciques
Classe III	Patients atteints d'HTAP très limités dans leur activité physique. Ces patients ne sont pas gênés au repos. Les activités physiques même légères induisent une dyspnée ou une fatigue excessive ou de douleurs thoraciques
Classe IV	Patients atteints d'HTAP, incapables de mener quelque activité physique que ce soit sans ressentir de symptômes. Ces patients ont des signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et /ou une fatigue peut être présente même au repos. Le handicap est augmenté par n'importe quelle activité physique.

L'amélioration des symptômes lors du traitement de l'HTAP peut se traduire par le passage d'une classe de chiffre supérieure à une classe de chiffre inférieure.

### ***E. Les traitements déjà disponibles dans l'HTAP***

Le traitement de l'HTAP a deux objectifs :

- tout d'abord de soigner la cause de l'HTAP si celle-ci a été identifiée et si des solutions existent via un traitement spécifique,
- puis de diminuer les conséquences de l'HTAP via un traitement symptomatique.

Les transplantations pulmonaires (traitement historique de choix) ne sont envisagées à l'heure actuelle qu'en dernière intention chez des patients ne répondant pas aux traitements médicamenteux. La survie à 5 ans est de 50%<sup>38</sup>, en effet des complications infectieuses sont fréquentes dans ce type de greffe.

---

<sup>38</sup> JD Hosenpud and et al, 'The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Report-2001' <J Heart Lung Transplant 2001, 20(8):805-15.>.

La prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire comprend également des mesures générales telles que des activités sportives lorsqu'elles sont possibles et la prévention des infections.

## 1. Les traitements symptomatiques et non-spécifiques<sup>39</sup>

- Les diurétiques

Comme expliqué précédemment, l'HTAP peut conduire à une insuffisance cardiaque droite qui elle-même se traduit par une rétention des fluides dans l'organisme.

Cette utilisation de diurétiques n'ayant jamais fait l'objet d'essai clinique dans le cadre de l'HTAP, le choix de la thérapie ainsi que de la dose sont laissés à l'appréciation du médecin.

Un traitement par diurétiques impose une surveillance de la fonction rénale et du taux de potassium dans le sang afin d'éviter une hypokaliémie et d'éventuels retentissements cardiaques tels que des arythmies.

- Les anticoagulants oraux

La présence de thrombose chez les patients atteints d'HTAP fait partie des caractéristiques de la pathologie. Ajoutée à d'autres facteurs de risques non spécifiques tels que l'insuffisance cardiaque et l'immobilité, ces facteurs justifient l'utilisation d'une anti coagulation par voie orale.

Cependant, l'utilisation de ce type de traitement est à nuancer selon le type d'HTAP. En effet, certains patients présentent un risque élevé de saignement notamment ceux atteints d'hypertension porto-pulmonaire due à la présence de varices œsophagiennes.

L'utilisation de ce type de traitement est donc réservée aux patients atteints d'HTAP idiopathiques, familiales ou dues à des anorexigènes ou pour les patients ne présentant pas de contre-indication à ce type de traitement.

---

<sup>39</sup> Galié, Hoepfer and Humbert. 'Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), Endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)', European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537, European Heart Journal, 2009.

- Les digitaliques

L'utilisation des digitaliques, et plus particulièrement de la digoxine, est suggérée chez les patients atteints d'HTAP pour augmenter le débit cardiaque, particulièrement en cas de tachyarythmie atriale du fait de ses effets inotrope et chronotrope positifs (augmentation de la force des contractions cardiaques et augmentation de la fréquence cardiaque). L'efficacité a été démontrée en utilisation aigue<sup>40</sup> mais reste inconnue en cas d'administration chronique.

- L'oxygénothérapie

L'utilisation de l'oxygénothérapie permet une diminution des résistances vasculaires pulmonaires. L'oxygène respiré par le patient peut soulager l'essoufflement ressenti. Cependant aucune étude randomisée ne soutient cette hypothèse pour une utilisation au long terme.

L'oxygénothérapie est donc recommandée seulement en cas d'hypoxémie sévère ou en cas de maladie pulmonaire chronique obstructive.

- Les vasodilatateurs de la classe des inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques sont utilisés pour leurs propriétés au niveau vasculaire avec un effet vasodilatateur artériel (supérieur chez les inhibiteurs dihydropyridines par rapport au non dihydropyridines). Ils permettent une diminution de la pression artérielle par diminution des résistances périphériques totales.

Ces propriétés sont utilisées dans l'HTAP depuis les années 1980.

Les trois principales molécules utilisées sont l'amlodipine, la nifédipine et le diltiazem. Avant toute utilisation de cette thérapie, les patients doivent effectués un test de provocation à la vasodilatation par le monoxyde d'azote inhalé. En cas d'absence de vaso-réactivité, l'utilisation de cette thérapie peut être dangereuse du fait de la baisse du débit cardiaque et de la tension artérielle.

L'utilisation est également contre-indiquée chez les patients atteints de maladie pulmonaire veino-occlusive à cause du risque de survenue d'œdème pulmonaire.

L'efficacité a été démontrée dans les années 1990 dans une étude ouverte avec l'utilisation de fortes doses d'inhibiteurs calciques.<sup>41</sup>

---

<sup>40</sup> S Rich, M Seidlitz and E Dodin, 'The Short-Term Effects of Digoxin in Patients with Right Ventricular Dysfunction from Pulmonary Hypertension', *Chest* 1998; 114: 787-792, Chest, 1998.

<sup>41</sup> Stuart Rich, Elizabeth Kaufmann and Paul Levy, 'The Effect of High Doses of Calcium-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension', *The New England Journal of Medecine*, 327 (1992).

## 2. Les traitements spécifiques<sup>42</sup>

- La voie de l'endothéline

Comme développé plus tôt dans cette partie, l'HTAP se définit pas un excès de production de l'endothéline ce qui favorise la prolifération vasculaire, la vasoconstriction, la fibrose et par la suite le remodelage vasculaire.

Les traitements ayant pour but de corriger la dysfonction endothéliale vont avoir une action au niveau de récepteurs de l'endothéline. Ces molécules vont empêcher l'endothéline de se fixer à ses récepteurs : on parle d'antagonistes aux récepteurs à l'endothéline ou ERA (ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub>).

L'activation simultanée des deux récepteurs provoque une prolifération et une vasoconstriction des cellules musculaires des artères pulmonaires alors que l'activation des récepteurs ET<sub>B</sub> entraîne une vasodilatation par libération de NO et de prostaglandines.

### -Le bosentan Tracleer®

Le bosentan est un antagoniste des récepteurs ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub>, c'est un médicament à prendre par voie orale (le premier de ce genre), indiqué au niveau européen pour améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes des patients atteints d'HTAP de classe III particulièrement en cas d'HTAP idiopathique, familiale, associée à une sclérodermie ou à une cardiopathie congénitale. Certaines améliorations ont été également démontrées chez les patients atteints d'HTAP de classe II.

Approuvé par l'EMA en 2002, le bosentan avait reçu une désignation orpheline pour l'indication HTAP et HTP-TEC. Ces désignations ont été retirées en mai 2012 à la fin de la période d'exclusivité commerciale.

5 études cliniques randomisées ont été menées pour démontrer l'efficacité de cette molécule (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 et EARLY).

Les effets indésirables les plus courants de cette molécule sont des maux de tête, des œdèmes, une anémie et des troubles hépatiques. La fonction hépatique est donc à surveiller avec réalisation d'un bilan mensuel.

---

<sup>42</sup> Montani, Günther and Dorfmueller. Pulmonary arterial hypertension. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013 8:97



### -L'ambrisentan Volibris®

L'ambrisentan est un antagoniste des récepteurs ET<sub>A</sub>, utilisé par voie orale, il est indiqué au niveau européen pour les patients atteints d'HTAP de classe II et III (l'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et l'HTAP associée à une collagénose systémique).

Autorisé par l'EMA en 2008, l'ambrisentan a reçu une désignation orpheline le 11 avril 2005 pour le traitement de l'HTAP et l'HTP-TEC. Les effets indésirables sont des maux de tête, des œdèmes périphériques et une rétention hydrique.

- La voie de la prostacycline

Dans l'HTAP, on observe un défaut de production de la prostacycline endogène, substance vasodilatatrice qui empêche la prolifération vasculaire.

Des analogues de prostacyclines ont donc été développés dans le but de corriger le dysfonctionnement de la voie métabolique impliquée.

La particularité de cette classe de médicaments est qu'il n'existe pas d'analogue de prostacycline sous forme orale. On retrouve donc des formes intraveineuse, sous-cutanée ou inhalée.

### -L'époprosténol Flolan®

L'époprosténol est une prostacycline à la demi-vie très courte (de 3 à 5 minutes) qui doit être administrée par voie intraveineuse continue via une pompe portable reliée à un cathéter central, à demeure 24h/24h, la pompe est à recharger 2 fois par jour. C'est donc un traitement lourd et contraignant, rarement utilisé en première intention sauf pour les formes très sévères (classe III et IV).

Le Flolan® est actuellement approuvé dans l'Union Européenne via des procédures nationales, c'est pour cela que l'EMA, via la Commission Européenne, a ouvert une procédure auprès du CHMP dans le but d'harmoniser les AMM du Flolan® à travers l'UE. Cette procédure a mené à une décision finale publiée le 24 mai 2012 : le médicament est désormais indiqué chez les patients atteints d'HTAP familiale, idiopathique ou associée à des connectivites.

Les effets indésirables attendus sont liés au système d'injection : mauvais fonctionnement de la pompe, infection locale, obstruction du cathéter et septicémie.

D'autres effets sont observés tels que des douleurs des mâchoires, des maux de tête, des nausées et vomissements, des diarrhées, des bouffées de chaleur et des douleurs des membres inférieurs.

#### -Le tréprostinil Remodulin®

À cause des complications liées à la pause d'un cathéter veineux central, d'autres analogues de la prostacycline ont été développés. Le tréprostinil est un analogue de l'époprosténol avec une stabilité chimique plus grande ce qui permet une administration par voie sous-cutanée continue, la demi-vie est augmentée entre 58 et 83 minutes et la stabilité à température ambiante est également augmentée.

Ce traitement, en solution pour perfusion, est approuvé par la FDA et dans certains pays de l'UE mais pas de manière centralisée. Une désignation orpheline avec pour indication l'HTAP liée à une maladie thromboembolique a été accordée par l'EMA le 8 février 2013.

L'efficacité de ce traitement a été prouvée pour les classes II à IV, cependant de nombreux patients doivent diminuer les doses de tréprostinil ou même stopper le traitement à cause d'importants effets locaux tels que des douleurs et des inflammations au site d'injection.

#### -L'iloprost Ventavis®

L'iloprost est un analogue de la prostacycline inhalé. L'effet de l'iloprost dure près de 45 minutes, 6 à 9 inhalations par jour sont néanmoins nécessaires. Le traitement n'est pas en continu ce qui en fait une des formes les plus contraignantes à utiliser par le patient au quotidien bien que la forme inhalée permette de cibler la vascularisation pulmonaire.

Les effets indésirables de cette forme sont la toux, des maux de tête et des douleurs dans la mâchoire.

Approuvé en 2003 pour le traitement de l'HTAP dite primitive chez les patients de classe III, ce médicament bénéficiait d'une désignation orpheline. La fin de la période d'exclusivité en septembre 2013 a entraîné un retrait du registre communautaire des médicaments orphelins.

- La voie du monoxyde d'azote

Le NO est un puissant vasodilatateur qui intervient dans la physiopathologie de l'HTAP. Dans le cadre thérapeutique, c'est sur la voie du cGMP que les molécules vont intervenir en inhibant les phosphodiésterases de type 5 qui contribuent à la dégradation du cGMP. En effet, une intervention directe sur le NO est compliquée du fait de la demi-vie très faible du gaz NO. L'utilisation d'inhibiteurs de la PDE-5 permet un maintien du taux de cGMP dans les cellules et donc une relaxation des muscles lisses (pulmonaires en particulier).

#### -Le sildenafil Revatio®

Le sildenafil est un inhibiteur de PDE-5 autorisé en Europe depuis 2005 :

-Chez l'adulte, dans le traitement de l'HTAP de classe II et III et de l'HTAP idiopathique et de l'HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif.

-Dans la population pédiatrique, dans le traitement de l'HTAP chez les enfants et les adolescents âgés de 1 à 17 ans.

Une désignation orpheline a été accordée au sponsor par l'EMA le 12 décembre 2003 dans le traitement de l'HTAP et de l'HTP-TEC.

Les effets indésirables restent modérés : maux de tête, rougeurs mais sans augmentation des enzymes hépatiques. Ceci est un point positif comparé aux antagonistes des récepteurs à l'endothéline.

#### -Le tadalafil Adcirca®

Le tadalafil est un autre inhibiteur de PDE-5 autorisé en Europe depuis 2009 chez les patients atteints d'HTAP classée en types fonctionnels II et III pour améliorer la capacité à l'effort. Son efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et associée à une connectivite.

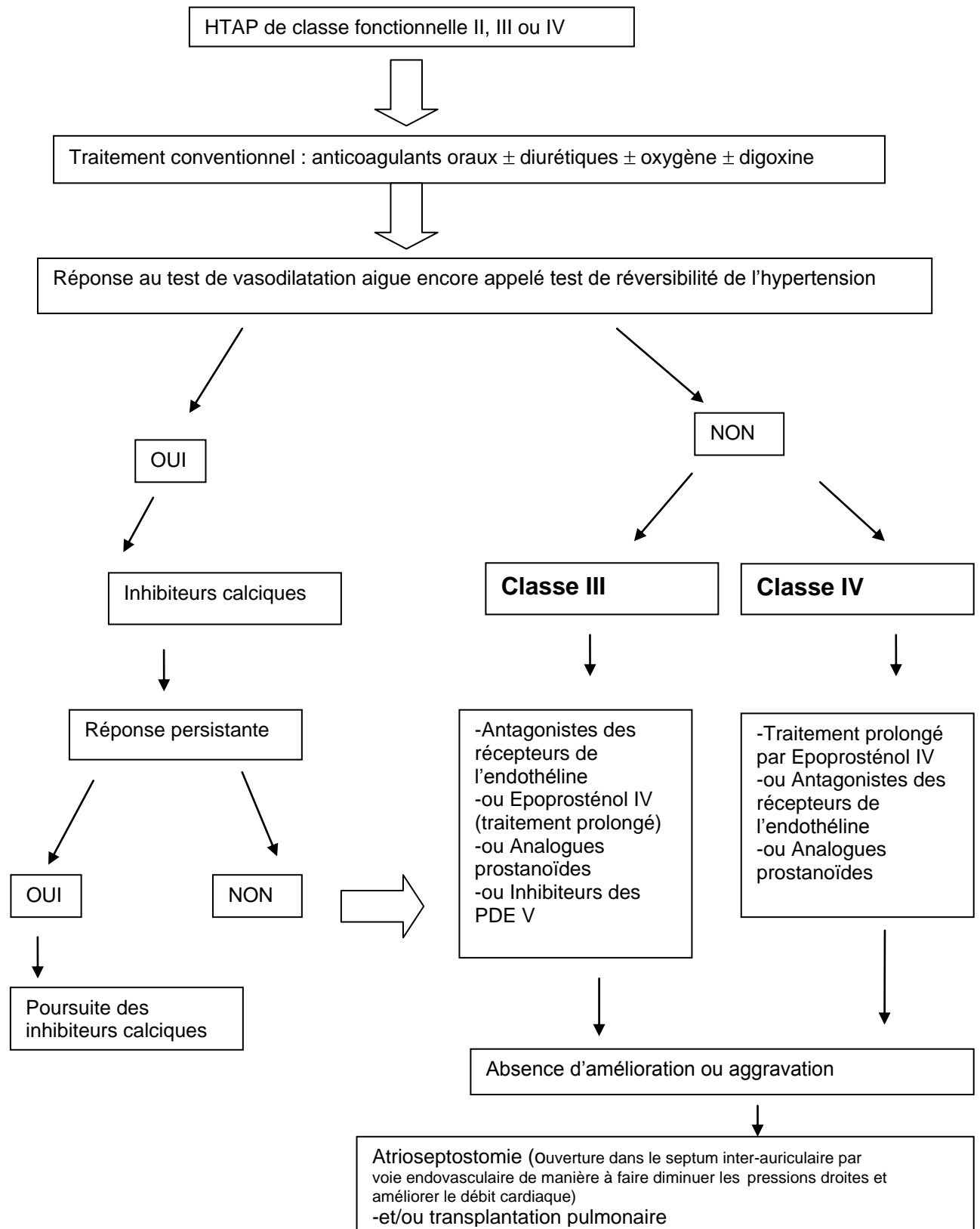
Pour conclure sur les traitements de l'HTAP, voici en figure 8 un algorithme de traitements pour les patients atteints d'HTAP. Le choix initial dépend également de

l'expérience du clinicien et des réglementations locales en plus de l'état clinique du patient.<sup>43</sup>

---

<sup>43</sup> Montani, Jais and Sitbon.

Figure 8 : Algorithme décisionnel dans le traitement de l'HTAP, dérivé de celui présenté au 3<sup>ème</sup> symposium mondial de l'HTAP<sup>4445</sup>



<sup>44</sup> E Weitzenblum, 'Prise En Charge de L'hypertension Artérielle Pulmonaire Idiopathique', Rev Mal respir 2006; 22: 6572-6578 <<http://dx.doi.org/10.1019/200530136>>.

<sup>45</sup> Montani, Jaïs and Sitbon. Pulmonary arterial hypertension. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013 8:97

### **3. Le marché des médicaments dans l'HTAP**

Le marché de l'HTAP est donc actuellement séparé en 3 grandes classes : les analogues de prostacycline, les antagonistes des récepteurs à l'endothéline et les inhibiteurs de PDE-5.

Dans la suite de ce travail, nous verrons qu'une nouvelle classe : les stimulateurs de la guanylate cyclase va venir compléter le marché des médicaments dans l'HTAP.

Plusieurs laboratoires se partagent aujourd'hui ce marché : Actelion Pharmaceuticals Ltd, Gilead Science et United Therapeutics Corporation.

Un des points importants à soulever est la perte prochaine du brevet du Tracleer® prévu pour 2015 en Europe et 2017 aux États-Unis. Il s'agit donc d'un marché en mouvement où les laboratoires continuent d'innover.

Nous avons donc vu dans cette seconde partie les caractéristiques de cette pathologie rare. Le besoin d'amélioration de la qualité de vie étant toujours présent pour les patients souffrant d'HTAP, cela permet le développement de nouveaux médicaments orphelins. Nous allons voir 2 de ces médicaments dans la 3<sup>ème</sup> partie de ce travail, ce qui va nous permettre d'appliquer la théorie du règlement communautaire.

### **III. Le riociguat et le macitentan : mise en pratique de l'approbation européenne de molécules avec désignation orpheline dans l'HTAP**

#### **A. Mécanismes d'action et preuves de l'efficacité (essais cliniques fournis pour le dossier d'AMM)**

##### **1. Riociguat**

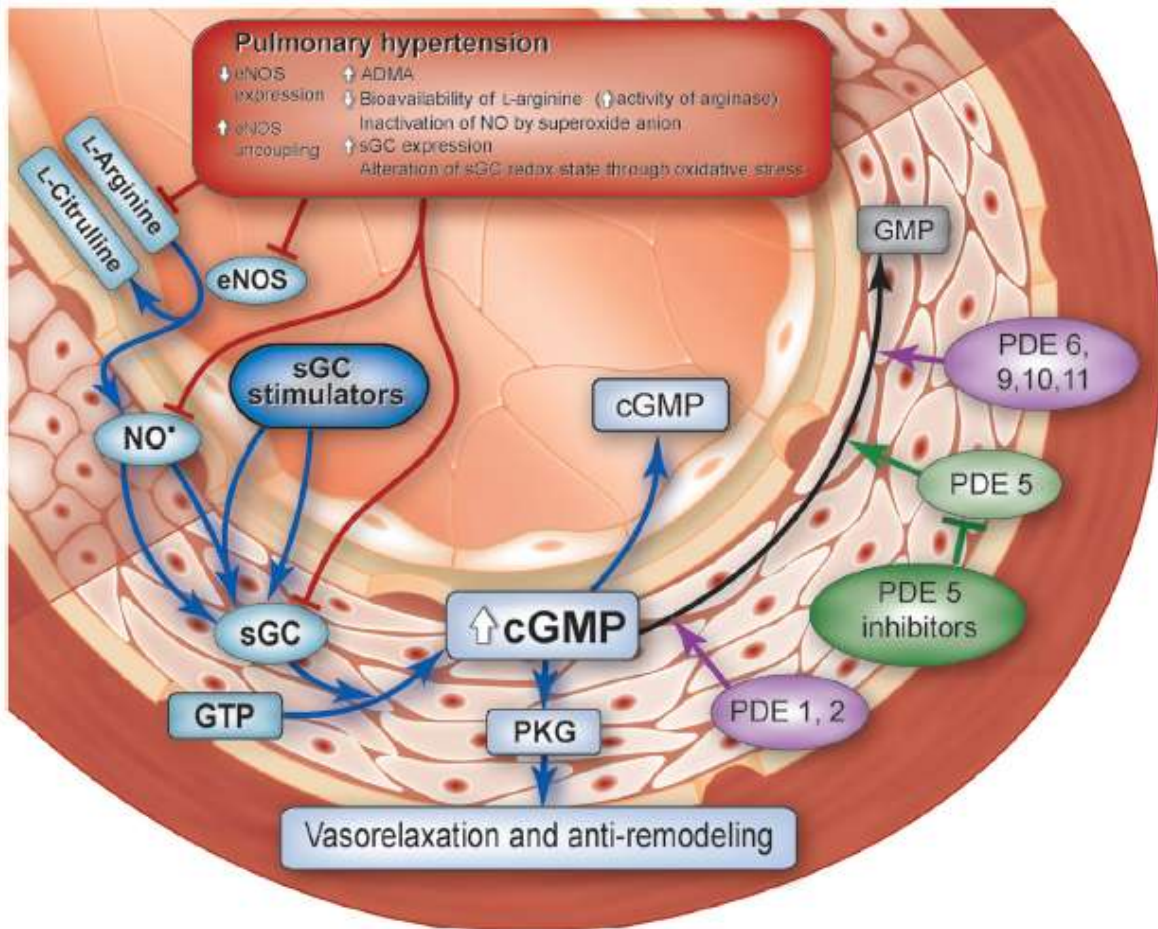
- Mécanisme d'action

Le nom chimique du riociguat est le méthyl 4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo-[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(méthyl)carbamate.

Le riociguat est un stimulateur de la guanylate cyclase soluble, enzyme clé dans la voie NO-sGC-cGMP. La molécule stimule la protéine guanylate cyclase (sGC) présente dans les cellules vasculaires et les plaquettes. L'activation de cette protéine peut conduire à la dilatation des vaisseaux sanguins, l'inhibition de la prolifération et de la migration cellulaire.

Le mécanisme d'action de la molécule est double, non seulement elle sensibilise la guanylate cyclase au NO endogène en stabilisant la liaison NO-sGC (sur le groupement Hème prosthétique de sGC) mais en plus elle stimule de façon directe la guanylate cyclase, indépendamment du NO.

Figure 9 : Les cibles pharmacologiques dans les voies du monoxyde d'azote et du cGMP dans l'HTAP <sup>46</sup>



Ce schéma permet de comprendre et de résumer ce double mécanisme ainsi que les cibles pharmacologiques du riociguat dans les voies du NO, de la sGC et du cGMP impliqués dans l'HTAP.

- Etude CHEST-1

Pour tester l'efficacité de cette molécule dans l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique, une étude de phase III nommée Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial-1 a été présentée dans le dossier d'AMM.<sup>47</sup>

<sup>46</sup> Johannes-Peter Stasch, Pal Pacher and Oleg Evgenov, 'Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease', *Circulation*. 2011;123:2263-2273 <<http://dx.doi.org/DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738>>.

<sup>47</sup> Hossein-Ardeschir Ghofrani, Andrea D'Armini and Friedrich Grimminger, 'Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension', *N Engl J Med* 2013;369:319-29, The New England Journal of Medicine, 369 (2013) <<http://dx.doi.org/DOI:10.1056/NEJMoa1209657>>.



### Méthodes de l'étude (de février 2009 à février 2012)

Il s'agit d'une étude de phase III menée en double-aveugle, randomisée, multicentrique, contre placebo et dont le but est de prouver l'efficacité et la sécurité du médicament chez les patients atteints d'HTP-TEC sur un traitement de 16 semaines. Menée dans 89 centres à travers 26 pays, l'étude a inclus 261 patients de 18 à 80 ans présentant une HTP-TEC jugée inopérable (pour 189 des 261 patients soit 72%) ou avec une HTAP persistante après une opération de type endartériectomie pulmonaire ou thromboendartériectomie (pour 72 des 261 patients soit 28%). L'opérabilité doit être évaluée dans un centre expert compétent dans l'HTAP. Il s'agit là du critère d'inclusion primaire pour cette étude.

L'HTP-TEC est diagnostiquée avec au minimum 2 des techniques d'imagerie suivantes : un scanner pulmonaire ventilation-perfusion, une angiographie pulmonaire, une tomodensitométrie spiralée ou une angiographie par résonance magnétique.

Les autres critères d'inclusion étaient la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TDM6) qui devait être compris entre 150 et 450 mètres, la résistance vasculaire pulmonaire supérieure à  $300 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$  et une pression artérielle pulmonaire moyenne d'au moins 25 mmHg.

Tous les patients ayant reçu un traitement similaire dans les 3 mois précédents l'étude étaient exclus (antagoniste des récepteurs à l'endothéline, inhibiteur de PDE-5). En effet, aucun traitement n'était approuvé avec l'indication HTP-TEC, les malades qui recevaient d'autres molécules pour ce traitement étaient en utilisation hors-AMM.

Après une phase de prétraitement, les patients ont été randomisés en 2 groupes : 88 recevaient un placebo et 173 recevaient le riociguat.

Concernant les doses de riociguat reçues un plan d'augmentation progressive a été mis en place (s'étalant sur 8 semaines) jusqu'à obtenir une dose individuelle optimale comprise entre 0.5 mg et 2.5 mg trois fois par jour maintenue pendant 8 semaines après la phase de prétraitement. Cette adaptation se fait en fonction de la pression artérielle systolique.

Les patients qui ont été maintenus dans l'étude jusqu'à la fin (après les 16 semaines) étaient éligibles pour participer à une étude à long terme : CHEST-2.

### Critères d'évaluation de l'étude

Le critère primaire de l'étude était la distance parcourue au TDM6 (évolution de cette distance entre la valeur de base à l'inclusion et l'évaluation).

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient notamment la résistance vasculaire pulmonaire et le taux de peptide natriurétique de type b (BNP), marqueur de l'insuffisance cardiaque et de la dyspnée dont le taux est augmenté en cas d'HTAP.

### Résultats

La variation moyenne de la distance au TDM6 à la semaine 16 était de 39 m dans le groupe traité par riociguat et la variation de la distance en mètres (ajustée au placebo) était de 45.69 m avec un IC de [25-67] à 95% et un  $p < 0.001$  (figure 10).

L'amélioration observée au cours de ce test pouvant être assimilée à l'amélioration de la capacité à l'effort s'est aussi accompagnée d'une amélioration sur plusieurs critères d'évaluation secondaires pertinents (figure 10), avec amélioration des autres paramètres hémodynamiques.

Figure 10 : Résultats des critères d'évaluation primaires et secondaires à la semaine 16 (N Engl J Med 2013;369:319-29)

End Point	No. of Patients	Placebo		No. of Patients	Riociguat		Least-Squares Mean Difference (95% CI)	P Value†
		Baseline	Change		Baseline	Change		
<b>Primary end point</b>								
6-Min walk distance (m)‡	88	356±75	-6±84	173	342±82	39±79	46 (25 to 67)	<0.001
<b>Secondary end points</b>								
Pulmonary vascular resistance (dyn·sec·cm <sup>-3</sup> )	82	779±401	23±274	151	791±432	-226±248	-246 (-303 to -190)	<0.001
NT-proBNP (pg/ml)	73	1706±2567	76±1447	150	1508±2338	-291±1717	-444 (-843 to -45)	<0.001
WHO functional class§	87	0 patients in class I, 25 (29%) in class II, 60 (69%) in class III, 2 (2%) in class IV	13 patients (15%) moved to lower class (indicating improvement), 68 (78%) stayed in same class, 6 (7%) moved to higher class	173	3 patients (2%) in class I, 55 (32%) in class II, 107 (62%) in class III, 8 (5%) in class IV	57 patients (33%) moved to lower class (indicating improvement), 107 (62%) stayed in same class, 9 (5%) moved to higher class	—	0.003

Le tableau suivant (figure 11) reprend les résultats du critère primaire tels que présentés dans l'EPAR communiqué par l'EMA.<sup>48</sup>

Dans le groupe riociguat, une augmentation de la distance au test de marche est observée à la semaine 16 par rapport au placebo, augmentation cohérente dans les différents sous-groupes analysés. La significativité de ces résultats n'est pas présentée.

<sup>48</sup> EMA, 'Adempas -EMA/H/C/002737 -IB/0003/G Product information' <[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002737/WC500165034.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf)>.

Figure 11 : Effets du riociguat sur le test de marche de 6 minutes (TDM6) lors de la dernière visite de l'étude CHEST-1 (semaine 16) - 'Adempas - EMEA/H/C/002737 - IB/0003/G Product information'

<b>Population globale de l'étude</b>	<b>Riociguat (n = 173)</b>	<b>Placebo (n = 88)</b>
TDM6 en début d'étude (m) [ET]	342 [82]	356 [75]
Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l'étude (m) [ET]	39 [79]	-6 [84]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %, [valeur de p]	46 25 à 67 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Patients en classe fonctionnelle III</b>	<b>Riociguat (n = 107)</b>	<b>Placebo (n = 60)</b>
TDM6 en début d'étude (m) [ET]	326 [81]	345 [73]
Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l'étude (m) [ET]	38 [75]	-17 [95]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %	56 29 à 83	
<b>Patients en classe fonctionnelle II</b>	<b>Riociguat (n = 55)</b>	<b>Placebo (n = 25)</b>
TDM6 en début d'étude (m) [ET]	387 [59]	386 [64]
Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l'étude (m) [ET]	45 [82]	20 [51]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %	25 -10 à 61	
<b>Patients inopérables</b>	<b>Riociguat (n = 121)</b>	<b>Placebo (n = 68)</b>
TDM6 en début d'étude (m) [ET]	335 [83]	351 [75]
Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l'étude (m) [ET]	44 [84]	-8 [88]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %	54 29 à 79	
<b>Patients atteints d'HTP-TEC post-thromboendartériectomie</b>	<b>Riociguat (n = 52)</b>	<b>Placebo (n = 20)</b>
TDM6 en début d'étude (m) [ET]	360 [78]	374 [72]
Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l'étude (m) [ET]	27 [68]	1,8 [73]
Variation ajustée au placebo (m) (méthode des moindres carrés) IC à 95 %	27 -10 à 63	

ET : écart type

### Effets secondaires

Les effets les plus fréquemment observés dans les 2 groupes étaient des insuffisances ventriculaires droites (3% des patients de chaque groupe), des syncopes (2% dans le groupe traité et 3% dans le groupe placebo) et des hémoptysies. Des cas de syncopes, de gastrites, d'insuffisances rénale aigues et d'hypotensions ont été observés et attribués au traitement par riociguat.

La plupart des effets observés sont liés à l'effet relaxant du riociguat sur les muscles lisses vasculaires et le tractus gastro-intestinal.

### Conclusion et discussion

Dans cet essai, le critère d'évaluation primaire a été jugé comme significativement amélioré. Le riociguat augmente de manière significative la capacité physique chez les patients atteints d'HTP-TEC.

La diminution de la résistance pulmonaire semble être corrélée à une amélioration sur le plan clinique qui se manifeste également par un changement dans les classes fonctionnelles de l'HTAP.

- Etude PATENT-1<sup>49</sup>

Pour tester l'efficacité de cette molécule dans l'hypertension artérielle pulmonaire de groupe 1 une étude de phase III nommée Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1 a été présentée dans le dossier d'AMM.

### Méthode de l'étude (de décembre 2008 à février 2012)

Il s'agit également d'une étude menée en double-aveugle, randomisée, multicentrique, contre placebo et dont le but est de prouver l'efficacité et d'évaluer le profil d'effets secondaires du riociguat chez les patients atteints d'HTAP symptomatique. Menée dans 124 centres à travers 30 pays, l'étude a inclus 443 patients présentant une HTAP symptomatique (critère d'inclusion principal) d'origine idiopathique, familiale ou toute autre forme définie dans le groupe 1. Les patients inclus présentaient une résistance vasculaire pulmonaire supérieure à 300 dyn.sec.cm<sup>-5</sup>, une pression artérielle pulmonaire d'au moins 25 mmHg et une distance au test de marche de 6 minutes comprises entre 150 et 450 m.

---

<sup>49</sup> Ghofrani, Galié and Grimminger. 'Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension', N Engl J Med 2013;369:330-40., The New England Journal of Medicine, 369 (2013) <<http://dx.doi.org/DOI:10.1056/NEJMoal209655>>.

Les patients naïfs de tout traitement ou les patients ayant reçu un ERA ou un analogue de la prostacycline (sauf par voie IV) et stabilisés depuis au moins 90 jours pouvaient rejoindre l'étude (add-on combination therapy), en revanche les patients traités par inhibiteurs de PDE-5 étaient exclus de l'étude (à cause de la survenue d'hypotension trop importante).

La randomisation a été effectuée ainsi : 126 patients ont reçu un placebo et les autres ont reçu le riociguat avec pour 254 patients une dose maximale de 2.5 mg 3 fois par jour (il s'agit d'une adaptation posologique individuelle API) et pour les 63 restant une dose maximale plafonnée à 1.5 mg 3 fois par jour (il s'agit là d'une adaptation posologique plafonnée APP correspondant à un groupe exploratoire de la dose sans analyse statistique réalisée).

Le second critère d'inclusion était la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TDM6) qui devait être compris entre 150 et 450 mètres.

Concernant les doses de riociguat reçues un plan d'augmentation progressive a été mis en place (s'étalant sur 8 semaines) jusqu'à obtenir une dose individuelle optimale comprise entre 0.5 mg et 2.5 mg 3 fois par jour maintenue par la suite pendant 4 semaines.

#### Critères d'évaluation de l'étude

Le critère primaire de l'étude était la distance parcourue au TDM6 (évolution de cette distance entre la valeur de base à l'inclusion et l'évaluation), mesurée après 12 semaines de traitement.

Les critères d'évaluation secondaires étaient les mêmes que pour l'étude CHEST-1.

#### Résultats

La variation moyenne de la distance au TDM6 à la semaine 12 était de 30m dans le groupe traité par 2.5 mg de riociguat et la variation de la distance en mètre (ajustée au placebo) était de 36 m avec un IC de [20-52] à 95% et  $p < 0.001$ .

Figure 12 : Résultats des critères d'évaluation primaires et secondaires à la semaine 12 (N Engl J Med 2013;369:330-40.)

End Point	No. of Patients	Placebo		Riociguat, Maximum 2.5 mg 3 Times Daily			Least-Squares Mean Difference (95% CI)	P Value†
		Baseline	Change	No. of Patients	Baseline	Change		
<b>Primary end point</b>								
6-Min walk distance (m)‡	126	368±75	-6±86	254	361±68	30±66	36 (20 to 52)	<0.001
<b>Secondary end points</b>								
Pulmonary vascular resistance (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> )	107	834±477	-9±317	232	791±453	-223±260	-226 (-281 to -170)	<0.001
NT-proBNP (pg/ml)	106	1228±1775	232±1011	228	1027±1799	-198±1721	-432 (-782 to -82)	<0.001
WHO functional class§	125	4 patients (3%) in class I, 60 (48%) in class II, 58 (46%) in class III, 3 (2%) in class IV	18 patients (14%) moved to lower class (indicating improvement), 89 (71%) stayed in same class, 18 (14%) moved to higher class	254	5 patients (2%) in class I, 108 (43%) in class II, 140 (55%) in class III, 1 (0.4%) in class IV	53 patients (21%) moved to lower class (indicating improvement), 192 (76%) stayed in same class, 9 (4%) moved to higher class	—	0.003

De même que pour l'étude CHEST-1, l'amélioration de la capacité à l'effort s'est aussi accompagnée d'une amélioration sur plusieurs critères d'évaluation secondaires pertinents tels que la résistance vasculaire pulmonaire avec une diminution moyenne observée de 223 dyn.sec.cm<sup>-5</sup>, significative par rapport au groupe placebo.

L'amélioration des distances au TDM6 s'est avérée comparable chez les patients naïfs de traitement (38m) et chez les patients préalablement traités (36m), comme on peut le constater dans le tableau présenté en figure 13. Cette observation est plutôt étonnante et n'est habituellement pas présente dans d'autres essais avec d'autres molécules. Les explications sur cette observation ne sont pas très claires et cela peut laisser supposer que le riociguat a aussi une action périphérique sur le muscle, ce qui améliorerait la performance musculaire et donnerait des résultats aussi importants que pour les patients déjà traités.

Figure 13 : Effets du riociguat sur le critère d'évaluation primaire lors de la dernière visite (semaine 12) -'Adempas -EMA/H/C/002737 -IB/0003/G Product information'

<b>Patients naïfs de tout traitement</b>	<b>Riociguat API* (n = 123)</b>	<b>Placebo (n = 66)</b>	<b>Riociguat APP** (n = 32)</b>
Début d'étude (m) [ET]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Variation moyenne par rapport au début de l'étude (m) [ET]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %	38 14 à 62		
<b>Patients traités préalablement</b>	<b>Riociguat API* (n = 131)</b>	<b>Placebo (n = 60)</b>	<b>Riociguat APP** (n = 31)</b>
Début d'étude (m) [ET]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Variation moyenne par rapport au début de l'étude (m) [ET]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %	36 15 à 56		

Cette observation est en faveur d'une nouvelle option thérapeutique chez les patients en échec de traitement avec d'autres molécules.

### Effets secondaires

Les effets secondaires principaux observés étaient des syncopes (1% des patients dans le groupe traité et 4% dans le groupe placebo), une aggravation de l'HTAP (<1% dans le groupe traité et 2% dans le groupe placebo), des douleurs thoraciques ainsi que des cas d'insuffisance ventriculaire droite.

Les effets indésirables qui ont pu être reliés au médicament sont des syncopes, 1 cas d'élévation des enzymes hépatiques, des vertiges, de l'insuffisance rénale aiguë et de l'hypotension.

Aucun des décès observés au cours de l'étude n'a pu être attribué au traitement (2 cas dans le groupe traité, 3 cas dans le groupe placebo).

### Conclusion et discussion

Dans cette étude, le riociguat a significativement amélioré la capacité physique des patients souffrant d'HTAP que ce soit pour les patients naïfs de traitement ou non. Le



TDM6 est l'un des critères primaires le plus souvent utilisé quand l'indication proposée est une amélioration de la capacité physique. Associé à l'évaluation d'autres critères d'efficacité, il permet une prévision de la survie des patients. Ici les variables hémodynamiques étudiées en critères d'efficacité secondaires sont également améliorées par la prise du riociguat ce qui est en faveur d'une amélioration du taux de survie à long terme pour les patients traités par riociguat.

De plus, selon les deux études pivots présentées, le riociguat est bien toléré avec un profil d'innocuité jugé favorable. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient les maux de tête, les étourdissements, l'œdème périphérique et des symptômes gastro-intestinaux, comme la dyspepsie et les nausées. Parmi les effets indésirables sérieux rapportés au cours des études, il faut tout de même noter les cas d'hémoptysies graves.<sup>50</sup>

## 2. Macitentan

- Mécanisme d'action

Le macitentan, de son nom chimique complet le [N-[5-(4-bromophenyl)-6-(2-(5-bromopyrimidin-2-yloxy)ethoxy)-pyrimidin-4-yl]-N\_-propylaminosulfonamide] est un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, actif par voie orale. Il s'agit d'un antagoniste mixte, non sélectif du sous-type de récepteur. Il se fixe donc à la fois sur les récepteurs ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub>.

Cette fixation et cette occupation des récepteurs à l'endothéline par le macitentan provoque un blocage des systèmes de seconds messagers contrôlés par l'endothéline ce qui conduit à une inhibition de la vasoconstriction et de la prolifération des cellules musculaires lisses.

L'élaboration de la structure chimique du macitentan s'est faite à partir du bosentan. La structure moléculaire, les propriétés physico-chimiques, les propriétés de liaison aux récepteurs et l'efficacité sur des modèles non-cliniques ont été travaillées de façon à obtenir un antagoniste mixte aux propriétés lipophiles améliorées (affinité

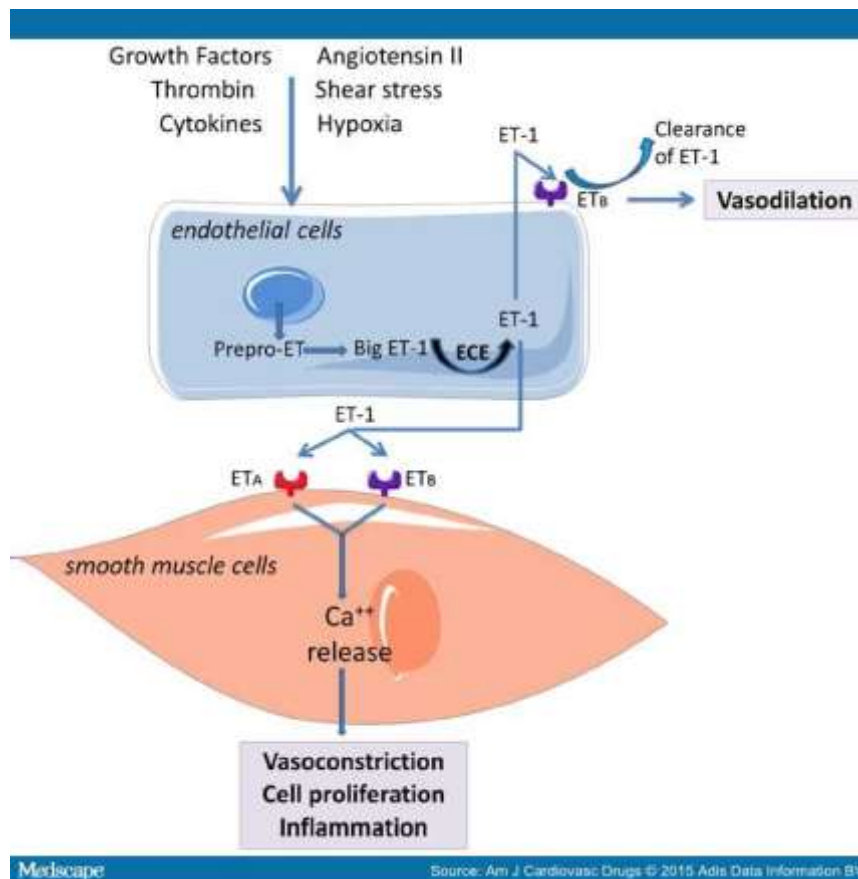
---

<sup>50</sup> BayerHealthCare, 'Communiqué de Presse- Publication Des Résultats de Deux études Pivots de Phase III Sur Le Riociguat de Bayer Dans Le New England Journal of Medicine'  
<<http://www.bayer.ca/files/Riociguat%20NEJM%20Publication%202013%2007%2025%20Canada%20FINAL%20FR.pdf>>.

plus grande des membranes), ce qui entraîne une meilleure pénétration tissulaire et qui permet un dosage en une prise unique quotidienne.<sup>5152</sup>

Les modifications de structure effectuées sur le bosentan avaient également pour but d'augmenter l'efficacité et la sécurité du produit.

Figure 14 : La voie de l'endothéline



- Etude SERAPHIN<sup>53</sup>

La demande initiale d'autorisation de mise sur le marché déposée auprès de l'EMA par le promoteur était le traitement à long terme de l'HTAP chez les patients adultes de classes fonctionnelles II à III pour réduire la mortalité et la morbidité. Dans ce

<sup>51</sup> Marc Iglarz, Christoph Binkert and Keith Morrison, 'Pharmacology of Macitentan, an Orally Active Tissue-Targeting Dual Endothelin Receptor Antagonist', *JPET* 327:736-745, 2008 <<http://dx.doi.org/doi:10.1124/jpet.108.142976>>.

<sup>52</sup> Martin Bolli, Christophe Boss and Christoph Binkert, 'The Discovery of N-[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-Bromo-2-Pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'-propylsulfamide (Macitentan), an Orally Active, Potent Dual Endothelin Receptor Antagonist', *J. Med. Chem.* 2012, 55, 7849-7861 <<http://dx.doi.org/doi.org/10.1021/jm3009103>>.

<sup>53</sup> Tomas Pulido, Igor Adzerikho and Richard Channick, 'Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension', *N Engl J Med* 2013;369:809-18, 369 (2013) <<http://dx.doi.org/DOI:10.1056/NEJMoa1213917>>.

cadre, l'efficacité clinique n'a été supportée que par une seule étude clinique pivot de phase 3 : l'étude SERAPHIN.

### Méthodes de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique à long terme de phase 3, menée en double-aveugle, randomisée, contre placebo dans des groupes parallèles pour évaluer l'effet du macitentan sur la morbidité (qui indique le nombre de personnes atteintes par la maladie par unité de population) et la mortalité (nombre de décès attribuables à une maladie sur une période donnée par rapport à la moyenne de la population) chez les patients atteints d'HTAP. Le design de l'étude, ainsi que les analyses statistiques ont été réalisées par le sponsor, à savoir le laboratoire Actelion Pharmaceuticals.

Des patients âgés de minimum 12 ans ont été sélectionnés, ils devaient présenter une HTAP allant du groupe 1.1 à 1.3 selon la classification de Venise ou une HTAP liée à une connectivite ou à une infection HIV. Les patients atteints d'HTAP classées de II à IV selon la classification fonctionnelle de l'OMS étaient admis dans l'étude. Dans tous les cas, l'HTAP devait être confirmée par un cathétérisme cardiaque droit.

L'administration concomitante d'autres traitements était autorisée à la condition que les doses soient stabilisées au moins 3 mois avant l'entrée dans l'étude. En revanche, les patients qui ont reçu des analogues de la prostacycline en voie IV ou SC ou traités par d'autres antagonistes aux récepteurs à l'endothéline (bosentan et ambrisentan) étaient exclus.

Les patients étaient randomisés en 3 groupes : un groupe placebo, un groupe macitentan 3 mg et un groupe macitentan 10 mg.

Les patients ont été choisis dans 39 pays à travers 151 centres entre mai 2008 et décembre 2009. 742 patients ont été inclus dans l'étude, 250 ont reçu un placebo, 250 ont reçu le macitentan à la dose de 3 mg une fois par jour et 242 ont reçu le macitentan à la dose de 10 mg.

### Critères d'évaluation de l'étude

#### -Primaires

Le premier critère a été établi pour évaluer l'efficacité du macitentan sur la morbidité et la mortalité soit la réduction du risque de survenue d'un événement de morbidité

ou de mortalité. Il s'agit donc du temps entre l'initiation du traitement et le premier événement lié à l'HTAP aussi appelé temps pour une aggravation clinique (tel qu'un décès ou une aggravation de la pathologie, l'initiation d'un traitement par analogues IV ou SC de la prostacycline, une transplantation pulmonaire ou une atrioseptostomie défini comme un événement de morbi-mortalité).

L'aggravation de la pathologie est définie par l'apparition des 3 critères suivants :

- Diminution de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes d'au moins 15%,

- Aggravation des symptômes (changement de classe fonctionnelle ou symptôme d'insuffisance cardiaque droite),

- Besoin de l'initiation de nouveaux traitements.

Ce critère est celui que l'EMA encourage à étudier pour les essais cliniques des médicaments destinés au traitement de l'HTAP.

-Secondaires

Ces critères incluaient les changements dans la distance parcourue au TDM6, la proportion de patients avec une amélioration de la pathologie se traduisant par un changement de classe fonctionnelle d'après l'OMS au 6<sup>ème</sup> mois, la durée jusqu'au décès du patient due à l'HTAP ou à une hospitalisation jusqu'à la fin du traitement ou la durée jusqu'au décès pour n'importe quelle raison jusqu'à la fin de l'étude.

## Résultats

La durée moyenne du traitement a été de 115 semaines soit presque 29 mois. Sur cette période de temps, 287 patients (sur les 3 groupes) ont présenté un élément lié à l'HTAP et entrant dans le critère primaire d'évaluation de l'étude :

- 116 patients (soit 46.4% de la totalité des participants) dans le groupe placebo,

- 95 patients (soit 38.0% de la totalité des participants) dans le groupe macitentan 3 mg avec un rapport de risque de 0.70 (IC à 95% [0.52-0.96]) et  $p=0.01$ ),

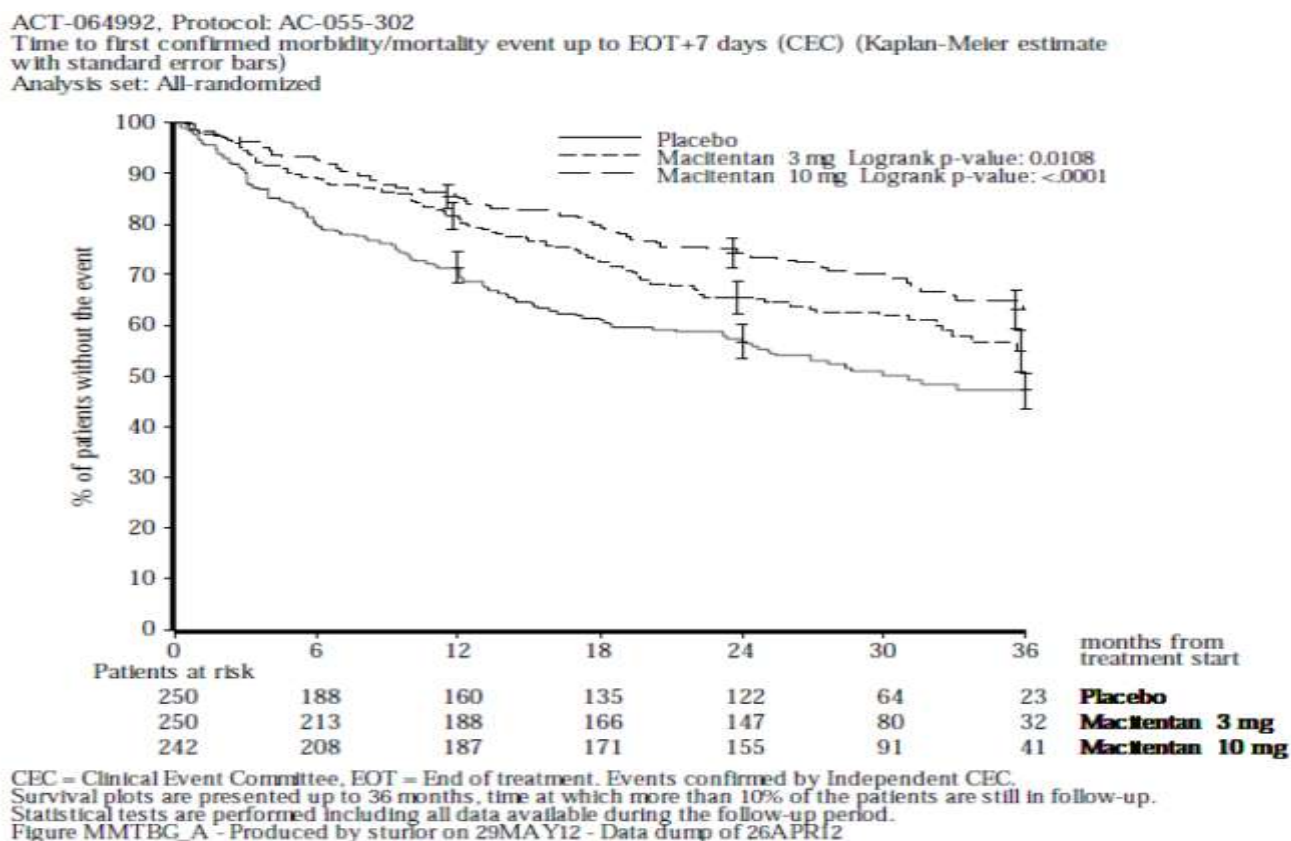
- 76 patients (soit 31.4% de la totalité des participants) dans le groupe macitentan 10 mg avec un rapport de risque de 0.55 (IC à 95% [0.32-0.76]) et  $p<0.001$ ).

Les temps d'apparition d'un événement lié à l'HTAP sont représentés en figure 15. La séparation entre les groupes macitentan et le groupe placebo se repère dès 6 mois de traitement, en effet à 6 mois 80.1% des patients sous placebo n'ont pas connu d'évènement, 89.3 % des patients sous macitentan 3 mg et 92.7% des

patients sous macitentan 10mg. Cette séparation se maintient pendant toute la durée de l'étude.

Par rapport au placebo, le traitement par le macitentan 10 mg a entraîné une réduction de 45% du risque de morbi-mortalité ( $p < 0.001$ ).

Figure 15: Kaplan-Meier représentant les effets du macitentan sur le critère d'évaluation primaire (pourcentage de patients libre d'un évènement lié à l'HTAP en fonction du temps)<sup>54</sup>



L'évènement le plus fréquemment rapporté comme définition du critère primaire a été une aggravation de la pathologie pour 37.2% des patients sous placebo, 28.8% des patients sous macitentan 3 mg et 24.4% des patients sous macitentan 10 mg. La proportion des patients pour lesquels le premier évènement de morbi-mortalité était le décès n'était que de 6.8% pour le groupe placebo, 8.4% dans le groupe macitentan 3 mg et 6.6% dans le groupe macitentan 10 mg.

<sup>54</sup> 'Assessment Report Opsumit INN: MACITENTAN Procedure No. EMEA/H/C002697/0000' (European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use, 2013).

Ces chiffres se retrouvent en figure 16, si l'événement de mortalité est considéré seul (estimation ponctuelle), les résultats sont de moindre ampleur que dans le contexte du critère primaire d'efficacité.

Figure 16: Nombre de patients ayant subi des événements correspondant aux critères d'évaluation primaires et secondaires de l'étude SERAPHIN en fonction du groupe (N Engl J Med 2013;369:809-18.)

End Point	Placebo (N=250)	Macitentan, 3 mg (N=250)	Macitentan, 10 mg (N=242)	Macitentan, 3 mg, vs. Placebo		Macitentan, 10 mg, vs. Placebo	
				Hazard Ratio (97.5% CI)	P Value	Hazard Ratio (97.5% CI)	P Value
<i>number of patients (percent)</i>							
Event related to PAH or death as the first event							
All events	116 (46.4)	95 (38.0)	76 (31.4)	0.70 (0.52–0.96)	0.01	0.55 (0.32–0.76)	<0.001
Worsening of PAH	93 (37.2)	72 (28.8)	59 (24.4)				
Death from any cause†	17 (6.8)	21 (8.4)	16 (6.6)				
Prostanoid initiation	6 (2.4)	1 (0.4)	1 (0.4)				
Lung transplantation	0	1 (0.4)	0				
Death due to PAH or hospitalization for PAH as the first event							
All events	84 (33.6)	65 (26.0)	50 (20.7)	0.67 (0.46–0.97)	0.01	0.50 (0.34–0.75)	<0.001
Hospitalization for PAH	79 (31.6)	56 (22.4)	45 (18.6)				
Death due to PAH‡	5 (2.0)	9 (3.6)	5 (2.1)				
Death from any cause	19 (7.6)	21 (8.4)	14 (5.8)	0.97 (0.48–1.98)	0.92	0.64 (0.29–1.42)	0.20
Death due to PAH§	14 (5.6)	14 (5.6)	7 (2.9)	0.87 (0.37–2.04)	0.72	0.44 (0.16–1.25)	0.07
Death from any cause by the end of the study¶	44 (17.6)	47 (18.8)	35 (14.5)	1.05 (0.65–1.67)	0.83	0.77 (0.46–1.28)	0.25

Concernant les critères secondaires, au 6<sup>ème</sup> mois, la distance au TDM6 a chuté de 9.4 m dans le groupe placebo alors qu'elle a augmenté de 7.4 m dans le groupe macitentan 3 mg (efficacité du traitement par rapport au placebo, 16.8 m ; 97.5% CI [-2.7-36.4] ; p=0.01) et de 12.5 m dans le groupe macitentan 10 mg (efficacité du traitement par rapport au placebo, 22.0 m ; 97.5% CI [3.2-40.8] ; p=0.008).

### Effets secondaires

Les effets secondaires les plus fréquemment observés, tous groupes confondus étaient une aggravation de l'HTAP, une infection des voies respiratoires supérieures, des œdèmes périphériques, des rhinopharyngites, des insuffisances du ventricule droit, des maux de tête, des anémies, des vertiges, des bronchites, des dyspnées et de la toux. L'augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT (3 fois supérieurs à la

normale) était similaire dans les 3 groupes. En revanche une diminution du taux d'hémoglobine a été observée chez les patients traités par macitentan.

### Conclusion et discussion

Nous pouvons conclure que la proportion de patients pour lesquels la morbi-mortalité ne s'aggrave pas est plus élevée dans les groupes traités par macitentan que dans le groupe placebo. Ce résultat est significatif. Cet effet est démontré dans une étude à long terme. Les autres traitements disponibles avant l'autorisation du macitentan avaient été testés sur des essais à court terme et essentiellement sur des critères fonctionnels.

La diminution du risque d'évènements cliniques sur près de 2 ans chez des patients atteints d'HTAP est un bénéfice notable pour cette molécule.

L'efficacité du traitement est également observable grâce aux critères d'évaluation secondaires, en effet le nombre d'hospitalisations dues à l'HTAP en première cause était plus faible dans les groupes de patients traités par macitentan que dans le groupe placebo.

En revanche, la gravité de la pathologie et le fait qu'une détérioration clinique pour n'importe quelle raison entraîne plus facilement le décès d'une personne atteinte d'HTAP peuvent expliquer le fait que l'on n'observe pas d'amélioration dans le taux de décès pour quelque raison que ce soit dans les groupes macitentan par rapport au groupe placebo. Cependant, bien que l'efficacité sur l'amélioration de la morbidité ne fasse pas de doute dans cette étude, le critère de mortalité lui semble moins évident à démontrer. Le taux de mortalité, considéré seul, n'est pas significativement supérieur dans les groupes macitentan. Nous pouvons alors nous interroger sur l'intérêt de mettre ce terme de mortalité dans le titre même de l'étude.

Suite à ces résultats, le CHMP n'a pas accepté la revendication d'amélioration de la mortalité en cas de traitement par macitentan.

La posologie de 3 mg a démontré une amélioration moindre du critère primaire et n'a donc pas été retenue dans l'AMM. De plus, aucune différence n'a été observée en terme de mortalité entre le macitentan 3 mg et le placebo.

Le profil de sécurité du macitentan a été évalué comme acceptable en pratique clinique. Il n'y a pas eu de signal hépatique observé au cours de l'étude SERAPHIN mais il n'existe pas non plus à ce jour d'étude permettant de comparer en face à face le macitentan aux autres antagonistes des récepteurs à l'endothéline. Le risque hépatique ne peut donc pas être écarté totalement d'après l'EMA.

Cette étude ne permet cependant pas de comparer l'efficacité du macitentan par rapport aux autres thérapies déjà approuvées, ce point a d'ailleurs été souligné par l'EMA.

Du fait de la forte mortalité de cette pathologie, le macitentan apporte une nouvelle alternative aux patients atteints d'HTAP après utilisation des traitements de première intention (autres antagonistes de récepteurs à l'endothéline et inhibiteurs de PDE-5).

Le macitentan est actuellement en cours d'évaluation pour d'autres indications :

- le syndrome d'Eisenmenger dans une étude de phase 3 baptisée MAESTRO (évaluation de l'effet sur la capacité physique),
- l'HTP-TEC dans une étude de phase 3 MERIT,
- l'HTAP due à un dysfonctionnement du ventricule gauche dans une étude phase 2 MELODY.

## ***B. Dates clés dans les procédures d'enregistrement auprès de l'EMA***

### **1. Riociguat (Adempas®)<sup>55</sup>**

Le riociguat a reçu la désignation orpheline le 20 décembre 2007 (EU /3/07/518) suite à la demande du laboratoire Bayer Health Care AG dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire incluant l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique suite à un avis positif du COMP en date du 8 novembre 2007.

À ce moment-là, le laboratoire a choisi de présenter les critères de désignation suivants au titre de l'article 3 du règlement :

---

<sup>55</sup> 'Assessment Report Adempas International Non-Proprietary Name: Riociguat Procedure No. EMEA/H/C/002737/0000' (European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use, 2014).



-l'HTAP et l'HTP-TEC sont des affections entraînant une menace pour la vie et une invalidité chronique qui ne touchent pas plus de 5 personnes sur 10000,

et

-bien qu'il existe des médicaments déjà autorisés dans la Communauté pour le traitement de l'HTAP, le riociguat apportera un bénéfice notable pour le traitement de l'HTAP et de l'HTP-TEC notamment du fait de son mécanisme d'action innovant.

Au moment de la désignation, le nombre de patients touchés par l'hypertension artérielle pulmonaire et l'HTP-TEC était estimé à moins de 2/10 000 dans l'Union Européenne (en dessous du seuil de désignation orpheline de 5 /10000), soit un total de moins de 100 000 personnes. Ce nombre a été fourni par le laboratoire Bayer et confirmé par les connaissances du COMP.

Au moment de la soumission de la demande, la molécule avait été évaluée sur des modèles expérimentaux et des essais cliniques étaient en cours et aucune autre demande de mise sur le marché ou de désignation orpheline n'avait été faite dans une autre partie du monde.

Le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché (Bayer Pharma AG) a soumis un dossier auprès de l'EMA concernant le riociguat le 5 février 2013. Comme précisé dans la première partie de ce travail et selon l'article 7 du règlement orphelin, le dossier a été déposé en suivant la procédure centralisée.

La procédure a débuté le 27 février 2013 avec Pieter de Graeff (Pays-Bas) comme rapporteur et Martina Weise (Allemagne) comme co-rapporteur.

Le premier rapport d'évaluation du rapporteur a été diffusé aux membres du CHMP le 17 mai 2013.

Le rapport concernant le plan de gestion des risques du PRAC a circulé le 13 juin 2013.

La première liste de questions a été diffusée au rapporteur le 1er juillet 2013.

Les réponses ont été soumises le 19 septembre 2013.

Le rapport d'évaluation sur la liste de questions a été soumis au CHMP le 28 octobre 2013.

Une liste de problèmes a alors été émise par le CHMP au cours de son meeting de novembre 2013 (questions non résolues).

Le laboratoire Bayer a soumis une réponse à cette liste le 28 novembre 2013.

Le rapporteur a soumis un rapport d'évaluation suite à cette réponse le 31 décembre 2013.

Le plan de gestion des risques du PRAC a été adopté le 09 janvier 2014.

Le laboratoire Bayer a soumis une réponse à la seconde liste de problèmes le 10 janvier 2014, le rapporteur a soumis un rapport d'évaluation suite à cette réponse le 16 janvier 2014.

À la suite de ces échanges, des données fournies par le demandeur et des discussions scientifiques, le CHMP a adopté un avis positif sur la demande d'autorisation de mise sur le marché du riociguat au cours de son meeting du 23 janvier 2014.

Suite à ce dépôt et à un premier avis positif du CHMP, le COMP a revu la désignation orpheline du riociguat au cours de son meeting du 4 au 6 février 2014 comme le prévoit le règlement communautaire.

Le COMP s'est alors penché sur le maintien du critère de gravité, sur la prévalence de la maladie et sur le bénéfice apporté par le riociguat sur les autres traitements existants dans cette pathologie.<sup>56</sup>

Le COMP a conclu qu'il n'y avait pas de modification concernant l'invalidité causée par l'HTAP et l'HTP-TEC, que la prévalence était toujours inférieure à 5/10000, que les études CHEST et PATENT démontraient le bénéfice du riociguat par rapport aux traitements déjà existants. L'étude CHEST a montré une amélioration dans les résultats au TDM6, chez des patients atteints d'HTP-TEC inopérable ou ceux souffrant d'HTP-TEC persistante ou récurrente après une chirurgie. L'étude PATENT a également montré une amélioration des résultats à ce test pour un traitement par riociguat seul ou en association. Le nouveau mécanisme d'action du riociguat a été considéré comme un bénéfice notable par le COMP.

Au regard de l'article 8 du règlement communautaire sur les médicaments orphelins et de l'article 3 du règlement d'application, le CHMP a rendu un avis de non-similarité par rapport aux Volibris®, Revatio®, Ventavis® et Opsumit®. Suite à cette conclusion, le riociguat n'a pas eu à démontrer sa supériorité clinique, au sens du règlement communautaire, pour le maintien de la désignation orpheline.

---

<sup>56</sup> EMA, 'EMA/COMP/68649/2014.'

Malgré l'absence d'études de comparaison directe du riociguat (seul ou en association) face à d'autres ERA ou d'autres inhibiteurs de PDE-5, le CHMP a conclu que les résultats des essais CHEST et PATENT étaient rassurants et suffisants pour les indications proposées.

Les indications européennes du riociguat telles que présentées dans l'AMM sont donc les suivantes :

-Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)

Adempas® est indiqué chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant :

-une HTP-TEC inopérable,

-une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

-Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Adempas®, en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est indiqué chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été démontrée chez des patients présentant une HTAP, incluant l'HTAP idiopathique, héritable ou associée à une connectivite.

## **2. Macitentan (Opsumit®)<sup>57</sup>**

Le macitentan a été désigné comme un médicament orphelin dans le traitement de l'HTAP le 29 septembre 2011 par la Commission Européenne suite à un avis positif du COMP du 8 juillet 2011.

L'indication initiale demandée par le laboratoire Actelion Registration Ltd. était le traitement au long cours des patients atteints d'HTAP en classes fonctionnelles (OMS) de II à IV pour réduire la morbidité et la mortalité.

Le laboratoire a déposé une demande de désignation orpheline sur la base des critères de l'article 3 du règlement communautaire, à savoir :

-l'HTAP est une affection chronique invalidante, qui entraîne une menace pour la vie et dont la prévalence est inférieure à 5/10000 personnes dans l'UE

---

<sup>57</sup> Assessment Report Opsumit INN: MACITENTAN Procedure No. EMEA/H/C002697/0000' (European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use, 2013).

et

-malgré la présence d'autres médicaments sur le marché européen pour le traitement de l'HTAP, le macitentan devrait apporter un bénéfice notable du fait d'une meilleure pénétration tissulaire.

À cette date, le nombre estimé de patients atteints par l'HTAP était de 1.8/10000 dans l'UE, ce qui correspond à environ 91000 personnes sur une population totale estimée à 507 700 000 personnes en 2011. Ce chiffre est basé sur les connaissances d'Actelion et du COMP.

Le 25 octobre 2012, le laboratoire Actelion Registration Ltd a cette fois-ci soumis une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'EMA à travers une procédure centralisée.

La procédure a débuté le 21 novembre 2012 avec Concepción Prieto Yerro comme rapporteur (Espagne) et Pieter de Graeff comme co-rapporteur (Pays-Bas).

Le premier rapport d'évaluation du rapporteur a été diffusé aux membres du CHMP le 8 février 2013.

Le rapport concernant le plan de gestion des risques du PRAC a été adopté le 7 mars 2013.

La première liste de questions du CHMP a été diffusée au rapporteur le 21 mars 2013.

Les réponses ont été soumises le 23 mai 2013.

Le plan de gestion des risques du PRAC a été revu et adopté le 10 juillet 2013.

Le rapport d'inspection concernant les sites de l'étude SERAPHIN a été fourni le 15 mai 2013.

Le rapporteur a soumis un rapport d'évaluation suite aux premières réponses le 19 juillet 2013.

Le CHMP a émis une liste de questions restant en suspens le 25 juillet 2013, auxquelles le laboratoire Actelion a répondu le 16 août 2013.

Le plan de gestion des risques du PRAC a été revu et adopté le 5 septembre 2013.

Le rapporteur a soumis un rapport d'évaluation suite à la deuxième série de réponses ainsi que de nouvelles questions en suspens le 19 septembre 2013. Le laboratoire Actelion y a répondu le 23 septembre 2013.

Le plan de gestion des risques du PRAC a été revu et adopté le 10 octobre 2013.

À la suite de ces échanges, des données fournies par le demandeur et des discussions scientifiques, le CHMP a adopté un avis positif sur la demande d'autorisation de mise sur le marché du macitentan au cours de son meeting du 23 octobre 2013.

Suite à ce dépôt et à une première opinion positive du CHMP, le COMP a revu la désignation orpheline du macitentan au cours de son meeting du 5 au 6 novembre 2013, le COMP a alors décidé d'un maintien de la désignation orpheline.<sup>58</sup>

En effet, le COMP a conclu que l'invalidité et la menace pour la vie de la pathologie étaient inchangées. De même, la prévalence était toujours estimée en dessous du seuil de 5/10000. Le COMP a conclu à l'apport d'un bénéfice notable du macitentan dans le traitement de l'HTAP par une réduction significative en termes de risque de survenue du premier évènement de morbi-mortalité, malgré les AMM de l'ambrisentan, du bosentan, de l'époprosténol, de l'iloprost, du sildenafil, du tadalafil et du tréprostinil et ce sur la base de l'étude SERAPHIN.

Le CHMP a également conclu à la non-similarité du macitentan par rapport au sildenafil, à l'iloprost, au bosentan et à l'ambrisentan au titre de l'article 3 du règlement communautaire d'application numéro 847/2000 présenté en première partie.

L'indication finale approuvée par l'EMA pour l'Opsumit® est la suivante, le traitement au long cours des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II ou III, en monothérapie ou en association thérapeutique. Son efficacité a été démontrée chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire comprenant des HTAP idiopathique et héritable, des HTAP associées aux connectivites et des HTAP associées à des cardiopathies congénitales simples corrigées.

Ces 2 procédures d'enregistrement ont suivi le calendrier établi par l'EMA pour les demandes évaluées selon la procédure centralisée. Pour avoir une vision globale

---

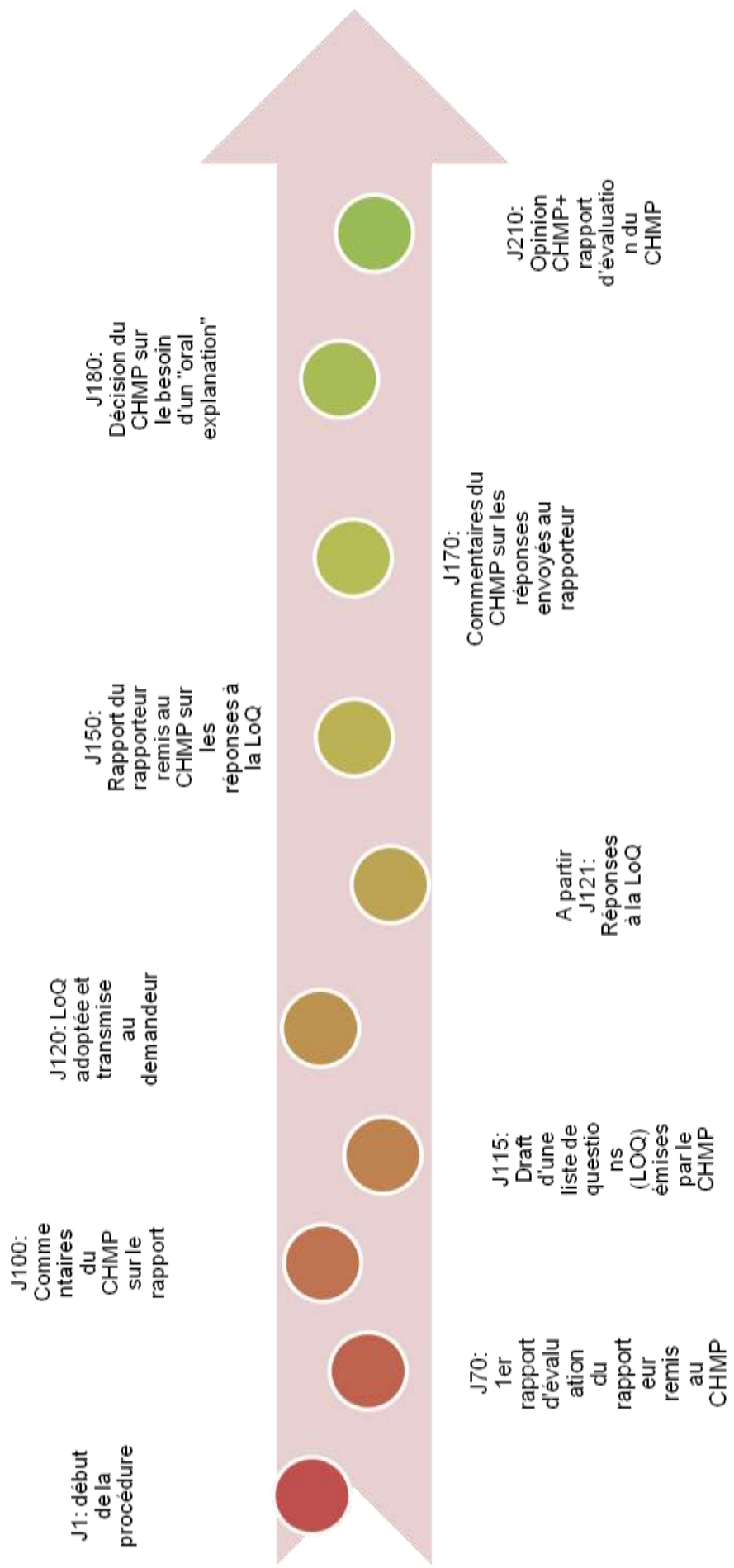
<sup>58</sup> EMA, 'EMA/COMP/684822/2013.'

des étapes importantes de cette procédure, voici ci-dessous un schéma reprenant les points forts de la procédure.<sup>59</sup>

*Figure 17: Calendrier simplifiée d'évaluation d'une demande d'AMM en procédure centralisée*

---

<sup>59</sup> Les entreprises du médicament LEEM, 'La Réglementation Du Médicament'  
<<http://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>>.



## **C. Les laboratoires à l'origine de ces 2 AMM**

### **1. Le laboratoire Bayer**

Le riociguat a été développé par une entreprise allemande : le laboratoire Bayer Health Care.

Bayer Health Care, filiale de Bayer AG est l'un des leaders mondiaux, et parmi les entreprises les plus innovantes, dans le secteur de la santé et des produits médicaux. L'objectif des laboratoires Bayer Health Care est de découvrir, développer, fabriquer et commercialiser des produits qui permettront d'améliorer les santés humaine et animale dans le monde.

Ce groupe est organisé en 3 pôles, eux même répartis en différents axes de développement.

Le pôle santé se découpe suivant l'axe Pharmaceuticals, Consumer Care, Diabetes Care, Animal Health et le pôle d'imagerie et de radiologie.

Le pôle Pharmaceuticals qui regroupe les médicaments de prescription a un portefeuille de produits essentiellement axé sur l'oncologie (traitement du cancer de la prostate, des ostéolyses d'origine maligne, anticancéreux de la classe des tyrosines kinase...), l'hémophilie et la neurologie. Ces domaines représentent la médecine de spécialité.

En médecine générale, les laboratoires Bayer sont présents dans le domaine de la cardiologie, de l'hypertension pulmonaire, du diabète et en infectiologie. Les laboratoires Bayer sont aussi connus pour être leader mondial dans le domaine de la contraception avec un important pôle santé de la femme.

Le riociguat ou encore désigné BAY 63-2521, était un candidat médicament issu de la recherche interne Bayer Schering Pharma dans l'unité Hématologie/Cardiologie. C'est en juin 2007, que les résultats de phase 2 ont été publiés par la société. On pouvait alors voir que les données précliniques et cliniques de ce produit indiquaient un bon profil de sécurité de ce stimulateur de la guanylate cyclase, enzyme clé dans la cascade de signalisation et dans la régulation du système cardiovasculaire.

Riociguat identifié et développé au sein de la recherche interne de l'entreprise a dès le début de son développement et de par son double mode d'action expliqué au



début de cette partie eu le potentiel de surmonter un certain nombre de limites auxquelles les autres traitements de l'HTAP pouvaient être confrontés<sup>60</sup>.

Riociguat s'inscrit dans la logique du portefeuille de produits et des compétences cardiovasculaires et respiratoires déjà existantes de l'ancien Bayer Schering Pharma, qui était déjà pionner dans l'innovation dans le traitement de l'HTAP avec le Ventavis®.

La place de l'innovation thérapeutique au sein du laboratoire Bayer, particulièrement dans le domaine de l'hypertension artérielle pulmonaire a par exemple été mise en évidence dans le rapport annuel 2014 de l'entreprise, dans lequel cette pathologie est prise comme modèle pour démontrer le potentiel innovateur des centres de recherche Bayer notamment avec le but de traiter plus précocement les patients qui dans 80 % des cas ne sont pris en charge et correctement diagnostiqués qu'à un stade avancé de la pathologie<sup>61</sup>.

Dans la logique de cette stratégie d'entreprise, un accord a été conclu en octobre 2014 entre l'industrie américaine Merck & Co., Inc. (connu sous le nom de MSD en Europe et au Canada) et le laboratoire Bayer, dans le développement et la commercialisation de stimulateurs de la Guanylate Cyclase. Cette collaboration inclut le riociguat, dont le développement et les essais cliniques en vue d'étendre l'indication sont en cours (dans la sclérodémie systémique diffuse)<sup>62</sup>.

Une étude de phase IIIb a notamment été lancée en mars 2014 pour évaluer l'efficacité sur des patients souffrant d'HTAP et répondant insuffisamment aux inhibiteurs de PDE-5 ou ERA. Une étude de phase IIb a été lancée en juin 2014 pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de riociguat chez des patients atteints d'HTAP et de pneumonie idiopathique interstitielle. Le développement du verciguat fait également parti de cette collaboration, cette molécule appartient à la même famille de molécules mais est développée avec l'indication insuffisance cardiaque chronique.

---

<sup>60</sup> Joachim Mittendorf, Stefan Weigand and Cristina Alonso-Alija, 'Discovery of Riociguat (BAY 63-2521): A Potent, Oral Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase for the Treatment of Pulmonary Hypertension', *ChemMedChem* 2009, 4, 853 – 865, 4 (2009) <<http://dx.doi.org/DOI: 10.1002/cmdc.200900014>>.

<sup>61</sup> 'Bayer-Annual-Report-2014.pdf.'

<sup>62</sup> 'Communiqué de Presse Bayer Finalise L'acquisition de La Division Des Produits de Santé Grand Public de L'américain Merck & Co., Inc. Pour 14,2 Milliards de Dollars US', 2014 <<http://www.bayerhealthcare.fr/html/pdf/presse/fr/2014-10-01-communique-presse-bayer-finalise-acquisition-de-l-otc-de-merck.pdf>>.

En 2014, les dépenses liées à la recherche et au développement, ont augmenté de 5.3% par rapport à 2013 chez Bayer. Le ratio entre les dépenses de ce secteur et les ventes a été au cours de l'année 2014 de 8.5%, et environ 14000 employés à travers le monde travaillent dans ce domaine. Malgré une taille d'entreprise importante, l'intérêt des laboratoires Bayer dans la culture de l'innovation basée sur l'étude de nouvelles approches de traitement et sur une coopération multidisciplinaire reste présent. En plus du riociguat, le développement de certains des candidats-médicaments du laboratoire a également conduit à la désignation d'autres médicaments orphelins avec par exemple, en 2007, la désignation de la ciprofloxacine en poudre sèche pour inhalation dans le traitement de la mucoviscidose.

## 2. Le laboratoire Actelion

Le macitentan a été développé par le laboratoire suisse Actelion.

Ce laboratoire, dont le siège social est situé à Allschwil, près de Bâle est une entreprise de biopharmacie spécialisée dans la découverte, le développement et la commercialisation de traitements innovants répondant aux problèmes médicaux non satisfaits.

Fondé en 1997, le laboratoire se revendique aujourd'hui comme leader dans le domaine de l'HTAP. Cette pathologie fait réellement partie de la culture de l'entreprise. Pour conserver ce statut, Actelion consacre une grande importance à son centre de recherche et développement et à son organisation commerciale au niveau mondial.

Le pipeline de 2015 présenté ci-dessous permet d'illustrer cette volonté de trouver des thérapies dans les maladies rares et graves<sup>63</sup>.

Phase	Compound	Indication	Study	Status
III	<b>Cadazolid</b>	<i>Clostridium difficile</i> infection	IMPACT	Ongoing
III	<b>Macitentan</b>	Eisenmenger syndrome	MAESTRO	Ongoing
III	<b>Ponesimod</b>	Multiple sclerosis	OPTIMUM	Ongoing
III	<b>Selexipag</b>	Pulmonary arterial hypertension	GRIPHON	Submissions ongoing

<sup>63</sup> 'Actelion General' <<http://www.actelion.com/en/index.page>>.

<b>II</b>	<b>Macitentan</b>	CTEPH	MERIT	Ongoing
<b>II</b>	<b>Macitentan</b>	CpcPH	MELODY	Ongoing
<b>II</b>	<b>Ponesimod</b>	Graft vs. host disease	-	Ongoing
<b>II</b>	<b>Selexipag</b>	Raynaud's Phenomenon secondary to SSc	-	Ongoing
<b>II</b>	<b>S1P<sub>1</sub> modulator</b>	Systemic lupus erythematosus	-	Ongoing
<b>Ib</b>	<b>Lucerastat</b>	Fabry disease	-	Ongoing
<b>I</b>	<b>Macitentan</b>	Glioblastoma	-	Ongoing
<b>I</b>	<b>New Chemical Entity</b>	Cardiovascular disorders	-	Ongoing
<b>I</b>	<b>New Chemical Entity</b>	Neurological disorders	-	Ongoing

Le laboratoire Actelion travaille dans les aires thérapeutiques suivantes : maladies cardiovasculaires, système nerveux central, maladies génétiques, immunologie, maladie infectieuse et oncologie, plus particulièrement sur les pathologies suivantes : maladie de Gaucher, maladie de Niemann-Pick de type C, sclérodermie systémique.

L'histoire de cette entreprise a débuté grâce à un petit groupe de chercheurs qui travaillait chez Roche dans les années 1990 sur l'endothéline et ses récepteurs. Roche avait décidé à cette époque de ne pas poursuivre le travail dans ce domaine, c'est alors que ce groupe a décidé de fonder sa propre entreprise avec à sa tête Jean-Paul Clozel (cardiologue de formation) et sa femme Martine Clozel.

C'est finalement en 2001, que le premier antagoniste des récepteurs à l'endothéline a été commercialisé : le bosentan Tracleer®. L'avancée thérapeutique était d'autant plus grande qu'il s'agissait d'un traitement par voie orale.

En mettant en évidence, cette nouvelle voie pour le traitement de l'HTAP, le laboratoire Actelion a ouvert une course à l'innovation pour initier de nouveaux traitements antagonistes des récepteurs à l'endothéline. Dès le lancement du Tracleer®, le laboratoire a poursuivi ses recherches pour découvrir de nouveaux ERA (futur macitentan).

Malgré cette compétition, le laboratoire Actelion a continué son développement dans le traitement de l'HTAP afin d'établir un véritable partenariat avec la Communauté médicale dans le domaine de l'HTAP.

Le laboratoire Actelion a alors travaillé sur la voie des analogues de la prostacycline. En janvier 2007, il a annoncé une offre publique d'achat de la société américaine CoTherix, qui détenait l'iloprost Ventavis®, la première prostacycline inhalée. Le laboratoire Actelion détient la commercialisation aux États-Unis alors qu'en Europe et dans les autres pays c'est le laboratoire Bayer AG qui commercialise ce produit. En 2008, le laboratoire Actelion a acquis un autre analogue de la prostacycline, par voie IV : l'époprosténol à GeneraMedix Inc. Le laboratoire continue d'innover sur cette voie, puisqu'une molécule, agoniste sélectif des récepteurs à la prostacycline, est actuellement en co-développement avec les laboratoires Nippon Shinyaku. La particularité de cette thérapie est qu'il s'agit d'une voie orale. L'étude GRIPHON de phase III a apporté de bons résultats, ce qui a poussé le laboratoire Actelion à déposer un dossier d'enregistrement auprès de l'EMA et de la FDA en décembre 2014. L'évaluation est donc en cours.<sup>64</sup>

Au niveau financier<sup>65</sup>, les résultats d'Actelion en 2014 se sont avérés positifs. Les ventes de produits ont augmenté de 12% principalement dues à la mise sur le marché de l'Opsumit® au cours de l'année 2014. Le montant des ventes de produit s'élève à 1 956 000 000 Francs suisse, 75 % de ses ventes sont représentés par le Tracleer®.

Les dépenses liées au secteur « Recherche et Développement » ont atteint en 2014, 369 millions de Francs suisse. C'est donc près de 30% des revenus investis chaque année dans la recherche. Ce modèle traduit la passion de l'innovation qui existe au sein de l'entreprise.

Présent aujourd'hui dans près de 30 pays à travers le monde, le laboratoire Actelion souhaite maintenir son implication de le domaine de l'HTAP et continuer ses recherches dans d'autres pathologies rares, grâce à ses activités de R&D ce qui implique une bonne gestion de ses dépenses pour les années à venir.

Comme précisé au cours de la première partie de ce travail, la majorité des médicaments orphelins est développée par des PME, les exemples du riociguat et du macitentan montrent que des entreprises de plus grandes tailles ne délaissent pas pour autant ce secteur de développement.

---

<sup>64</sup> 'Annual Report Actelion 2014 VALUE CREATION: THE ACTELION WAY.'

<sup>65</sup> 'Annual Report Actelion 2014 FINANCIAL REPORT.'

## Conclusion

Le développement et la réflexion liée à la réglementation de médicaments destinés à traiter des maladies rares -dits médicaments orphelins- relèvent tout d'abord d'une question d'éthique. En effet, chaque patient, quelque soit la prévalence de sa pathologie devrait avoir accès à un traitement, s'il existe, indépendamment de la question du coût. Dans ce sens, l'Europe a adopté dans les années 2000 un règlement définissant ce type de médicament et décrivant des mesures incitatives pour les industries qui développent ce type de produit. La mesure incitative phare étant l'exclusivité commerciale de 10 ans accordée pour un médicament orphelin obtenant une AMM.

Le règlement communautaire décrit dans ce travail permet à certains médicaments d'obtenir une désignation orpheline à condition de prouver deux conditions cumulatives : tout d'abord la notion de prévalence appliquée alternativement à l'absence de retour sur investissement et ensuite une condition liée à l'existence préalable sur le marché de traitements déjà autorisés.

L'HTAP fait partie de ces pathologies rares et se caractérise par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires, très invalidante dans la vie quotidienne des patients. Plusieurs médicaments ont obtenu une désignation orpheline dans cette pathologie. C'est le cas du riociguat, Adempas® (laboratoire Bayer) et du macitentan, Opsumit® (laboratoire Actelion). Les promoteurs concernés ont déposé des demandes en justifiant du caractère d'invalidité, de faible prévalence et de bénéfice notable apporté par les 2 molécules en présence d'autres traitements déjà autorisés mais non-similaires. Ces 2 molécules, aujourd'hui approuvées en procédure centralisée, permettent d'illustrer l'utilisation du règlement sur les médicaments orphelins par les industries pharmaceutiques et de prouver que la mise en place de règlement répondait à un besoin pour la mise sur le marché de ce type de médicament dans la Communauté Européenne.

Dans son rapport général, publié en 2006, la Commission établit l'expérience acquise par le règlement communautaire sur les médicaments orphelins. À ce titre, elle

indique que la mise en place du règlement a dépassé les attentes initiales en termes de nombre de demandes soumises.

Pour la Commission, l'impact sur la santé publique ne se mesure qu'avec une longue expérience dans le temps. Malgré cela, il est déjà établi que le règlement a permis de stimuler l'activité industrielle. Cependant, la Commission soulève qu'il est important d'améliorer les synergies entre les actions de la Communauté et celles des États Membres avec plus d'incitations au niveau national, ce point est aujourd'hui encore plus vrai dans une Europe élargie.

## Bibliographie

‘Actelion General’ <<http://www.actelion.com/en/index.page>>

‘Annual Report Actelion 2014 FINANCIAL REPORT’

‘Annual Report Actelion 2014 VALUE CREATION: THE ACTELION WAY.’

‘Assessment Report Adempas International Non-Proprietary Name: Riociguat Procedure No. EMEA/H/C/002737/0000’ (European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use, 2014)

‘Assessment Report Opsumit INN: MACITENTAN Procedure No. EMEA/H/C002697/0000’ (European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use, 2013)

‘Bayer-Annual-Report-2014.pdf’

BayerHealthCare, ‘Communiqué de Presse- Publication Des Résultats de Deux études Pivots de Phase III Sur Le Riociguat de Bayer Dans Le New England Journal of Medicine’ <<http://www.bayer.ca/files/Riociguat%20NEJM%20Publication%202013%2007%2025%20Canada%20FINAL%20FR.pdf>>

Bolli, Martin, Christophe Boss, and Christoph Binkert, ‘The Discovery of N-[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-Bromo-2-Pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'-propylsulfamide (Macitentan), an Orally Active, Potent Dual Endothelin Receptor Antagonist’, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 7849–7861 <<http://dx.doi.org/10.1021/jm3009103>>

COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES, *COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT on the Experience Acquired as a Result of the Application of Regulation (EC) No 141/2000 on Orphan Medicinal Products and Account of the Public Health Benefits Obtained Document on the Basis of Article 10 of Regulation (EC) No 141/2000* (Brussels, 20 June 2006)

‘Communication de La Commission Relative Au Règlement (CE) n°141/2000 Du Parlement Européen et Du Conseil Concernant Les Médicaments Orphelins (2003/C 178/02)’

‘Communiqué de Presse Bayer Finalise L’acquisition de La Division Des Produits de Santé Grand Public de L’américain Merck & Co., Inc. Pour 14,2 Milliards de Dollars US’, 2014 <<http://www.bayerhealthcare.fr/html/pdf/presse/fr/2014-10-01-communique-presse-bayer-finalise-acquisition-de-l-otc-de-merck.pdf>>

‘Définition HTAP -Actelion’ <<http://www1.actelion.fr/fr/professionnels-de-sante/htap/definition.page>>

‘Directive Du Conseil Du 20 Mai 1975 Relative Au Rapprochement Des Législations Des Etats Membres Concernant Les Normes et Protocoles Analytiques, Toxicopharmacologiques et Cliniques En Matière D’essais de Spécialités Pharmaceutiques’

- EMA, ‘Adempas -EMA/H/C/002737 -IB/0003/G Product information’  
<[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002737/WC500165034.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf)>
- , ‘Recommendation for Maintenance of Orphan Designation at the Time of Marketing Authorisation Adempas (riociguat) for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Including Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension’, 2014
- , ‘Recommendation for Maintenance of Orphan Designation at the Time of Marketing Authorisation Opsumit (macitentan) for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension’, 2014
- EMA/COMP/68665/2012, and Committee for Orphan Medicinal Products, ‘Public Summary of Opinion on Orphan Designation Sodium Nitrite for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension’, 2012
- ‘EMA- Medicines for Rare Diseases’  
<[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000034.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb)>
- European Medicines Agency, ‘Marketing Authorisation and Market Exclusivity’  
<[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000392.jsp&mid=WC0b01ac058061f019](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000392.jsp&mid=WC0b01ac058061f019)>
- European Medicines Agency Science Medicines Health Annual Report 2014*  
<[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2015/04/WC500186306.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2015/04/WC500186306.pdf)>
- Evaluate Pharma, *Orphan Drug Report 2014* <[www.evaluategroup.com/orphandrug2014](http://www.evaluategroup.com/orphandrug2014)>
- Frayon, Stéphane, Carine Cueille, Roger Prat, and Jean-Michel Garel, ‘La Cellule Musculaire Lisse Vasculaire’ <<http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cmlv/cmlv-a2.htm>>
- Frost, Adaani, David Badesch, and Robyn Barst, ‘The Changing Picture of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the United States How REVEAL Differs From Historic and Non-US Contemporary Registries’, *CHEST 2011; 139(1):128–137*
- Galié, Nazzareno, Marius Hoepfer, and Marc Humbert, ‘Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), Endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)’, *European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537*, European Heart Journal, 2009
- Ghofrani, Hossein-Ardeschir, Andrea D’Armini, and Friedrich Grimminger, ‘Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension’, *N Engl J Med 2013;369:319-29*, The New England Journal of Medicine, 369 (2013)  
<<http://dx.doi.org/DOI: 10.1056/NEJMoa1209657>>
- Ghofrani, Hossein-Ardeschir, Ghofrani, Nazzareno Galié, and Friedrich Grimminger, ‘Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension’, *N Engl J Med*



- 2013;369:330-40., The New England Journal of Medicine, 369 (2013)  
<<http://dx.doi.org/DOI: 10.1056/NEJMoal209655>>
- Heemstra, Harald, Remco L.A de Vrueth, and Sonja Van weely, 'Orphan Drug Development across Europe: Bottlenecks and Opportunities', *Drug Discovery Today \_ Volume 00, Number 00 \_ June 2008*, 00 (2008) <<http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.drudis.2008.05.001>>
- Hosenpud, JD, and et al, 'The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Report-2001' <*J Heart Lung Transplant* 2001, 20(8):805–15.>
- Humbert, Marc, Olivier Sitbon, and Ari Chaouat, 'Pulmonary Arterial Hypertension in France Results from a National Registry', *Am J Respir Crit Care Med*, 173 (2006), 1023–30  
<<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200510-1668OC>>
- Iglarz, Marc, Christoph Binkert, and Keith Morrison, 'Pharmacology of Macitentan, an Orally Active Tissue-Targeting Dual Endothelin Receptor Antagonist', *JPET* 327:736–745, 2008 <<http://dx.doi.org/doi:10.1124/jpet.108.142976>>
- Journal officiel de l'Union Européenne, *Ligne Directrice Pour Certains Aspects de L'application de L'article 8, Paragraphes 1 et 3, Du Règlement (CE) No 141/2000: évaluation de La Similarité Des Médicaments Par Rapport Aux Médicaments Orphelins Autorisés Bénéficiant de L'exclusivité Commerciale et évaluation Des Dérogations à Cette Exclusivité Commerciale*, 2008
- , *Ligne Directrice Sur Les Aspects de L'application de L'article 8, Paragraphe 2, Du Règlement (CE) No 141/ 2000 Du Parlement Européen et Du Conseil: Réexamen de La Période D'exclusivité Commerciale Des Médicaments Orphelins*, 2008
- Kakkar, Ashish, and Neha Dahiya, 'The Evolving Drug Development Landscape: From Blockbusters to Niche Busters in the Orphan Drug Space', *Drug Dev Res* 75 □: 231–234, 2014, Wiley Online Library, 75 (2014) <<http://dx.doi.org/DOI: 10.1002/ddr.21176>>
- Larousse Encyclopédie, 'Circulation Sanguine'  
<[http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/circulation\\_sanguine/34108](http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/circulation_sanguine/34108)>
- Les entreprises du médicament LEEM, 'La Réglementation Du Médicament'  
<<http://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>>
- McLaughlin, Vallerie, Stephen Archer, and David Badesch, 'ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association', *Circulation*. 2009;119:2250-2294, 2009
- Meekings, Kiran, Cory Williams, and John Arrowsmith, 'Orphan Drug Development: An Economically Viable Strategy for Biopharma R&D', *Drug Discovery Today \_ Volume 17, Numbers 13/14 \_ July 2012* <<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.drudis.2012.02.005>>

- Mittendorf, Joachim, Stefan Weigand, and Cristina Alonso-Alija, 'Discovery of Riociguat (BAY 63-2521): A Potent, Oral Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase for the Treatment of Pulmonary Hypertension', *ChemMedChem* 2009, 4, 853 – 865, 4 (2009) <<http://dx.doi.org/DOI: 10.1002/cmdc.200900014>>
- Montani, David, Sven Günther, and Peter Dorfmüller, 'Pulmonary Arterial Hypertension', *Montani et Al. Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:97, Orphanet Journal of Rare Diseases 2013 8:97., 8 (2013) <<http://dx.doi.org/doi:10.1186/1750-1172-8-97>>
- Montani, David, X Jaïs, and Olivier Sitbon, 'Hypertension Artérielle Pulmonaire', *Rev Mal Respir* 2005; 22: 651-66 <<http://dx.doi.org/10.1019/200530049>>
- Orphanet, 'Prévalence Des Maladies Rares □: Données Bibliographiques Prévalence, Incidence Ou Nombre Classés Par Ordre Alphabétique Des Maladies Wwww.orpha.net Numéro 1 | Juillet Publié de Cas', 2015 <[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_pa\\_r\\_ordre\\_alphabetique.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_pa_r_ordre_alphabetique.pdf)>
- Pulido, Tomas, Igor Adzerikho, and Richard Channick, 'Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension', *N Engl J Med* 2013;369:809-18, 369 (2013) <<http://dx.doi.org/DOI: 10.1056/NEJMoa1213917>>
- Règlement (CE) N°141/2000 Du Parlement Européen et Du Conseil Du 16 Décembre 1999 Concernant Les Médicaments Orphelins, *Journal Officiel Des Communautés Européennes* <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=FR>>
- Règlement (CE) N°847/2000 de La Commission Du 27 Avril 2000 établissant Les Dispositions D'application Des Critères de Désignation D'un Médicament En Tant Que Médicament Orphelin et Définissant Les Concepts de 'Médicament Similaire' et de 'Supériorité Clinique', *Journal Officiel Des Communautés Européennes* <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0847&from=FR>>
- Rich, S, M Seidlitz, and E Dodin, 'The Short-Term Effects of Digoxin in Patients with Right Ventricular Dysfunction from Pulmonary Hypertension', *Chest* 1998; 114: 787-792, Chest, 1998
- Rich, Stuart, Elizabeth Kaufmann, and Paul Levy, 'The Effect of High Doses of Calcium-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension', *The New England Journal of Medicine*, 327 (1992)
- Simonneau, Gérald, Michael Gatzoulis, and Ian Adatia, 'Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension', (*J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34–41), *Journal of the American College of Cardiology*, 62 (2013) <<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>>
- Stasch, Johannes-Peter, Pal Pacher, and Oleg Evgenov, 'Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease', *Circulation* . 2011;123:2263-2273 <<http://dx.doi.org/DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738>>

Sztrymf, B, A Yaici, and X Jaïs, 'Génétique de L'hypertension Artérielle Pulmonaire: Données Récentes et Applications Pratiques', *Rev Mal REspir* 2005; 22: 796-805 Doi: 10.1019/200530105

The Ohio State University Lung Center, 'Facts about Pulmonary Hypertension', 2014 <<http://lungcenter.osu.edu/specialtyprograms/pulmonaryhypertension/factsaboutpulmonaryhypertension/>>

Weitzenblum, E, 'Prise En Charge de L'hypertension Artérielle Pulmonaire Idiopathique', *Rev Mal respir* 2006; 22: 6572-6578 <<http://dx.doi.org/10.1019/200530136>>

## **Annexes**

**Annexe 1** : Le règlement (EC) No 141/2000 du Parlement européen et du Conseil

## I

(Actes dont la publication est une condition de leur applicabilité)

**RÈGLEMENT (CE) N° 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL**  
**du 16 décembre 1999**  
**concernant les médicaments orphelins**

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95,

vu la proposition de la Commission <sup>(1)</sup>,

vu l'avis du Comité économique et social <sup>(2)</sup>,

statuant conformément à la procédure prévue à l'article 251 du traité <sup>(3)</sup>,

considérant ce qui suit:

- (1) certaines affections sont si peu fréquentes que le coût du développement et de la mise sur le marché d'un médicament destiné à les diagnostiquer, les prévenir ou les traiter ne serait pas amorti par les ventes escomptées du produit; l'industrie pharmaceutique est peu encline à développer ce médicament dans les conditions normales du marché, et ces médicaments sont appelés médicaments «orphelins»;
- (2) il importe que les patients souffrant d'affections rares puissent bénéficier de la même qualité de traitement que les autres et il est par conséquent nécessaire d'inciter l'industrie pharmaceutique à promouvoir la recherche, le développement et la commercialisation de traitements adéquats; des régimes d'incitation au développement de médicaments orphelins existent aux États-Unis d'Amérique depuis 1983 et au Japon depuis 1993;
- (3) au sein de l'Union européenne, très peu de mesures ont été prises au niveau national ou communautaire pour stimuler le développement des médicaments orphelins; il est préférable d'arrêter de telles mesures au niveau de la Communauté afin de pouvoir tirer parti du marché le plus vaste possible et d'éviter la dispersion de ressources limitées; une action menée au niveau communautaire est préférable à des mesures adoptées en ordre dispersé par les États membres, qui risqueraient d'entraîner des distorsions de concurrence et de créer des obstacles aux échanges intracommunautaires;

(4) il importe que les médicaments orphelins pouvant bénéficier de mesures d'incitation puissent être aisément et clairement identifiés; il apparaît totalement justifié d'élaborer à cette fin une procédure communautaire ouverte et transparente afin de désigner certains médicaments potentiels comme médicaments orphelins;

(5) il convient de définir des critères objectifs de désignation des médicaments orphelins et de fonder ces critères sur la prévalence de l'affection que l'on cherche à diagnostiquer, à prévenir ou à traiter; une prévalence ne dépassant pas cinq cas sur dix mille personnes est généralement considérée comme le seuil adéquat; les médicaments destinés au traitement d'une affection mettant la vie en danger, très invalidante ou grave et chronique doivent bénéficier des mesures d'incitation, même si la prévalence de l'affection est supérieure à cinq sur dix mille;

(6) il y a lieu d'instituer un comité composé d'experts nommés par les États membres pour examiner les demandes de désignation; il convient en outre que ce comité comprenne trois représentants des associations de patients désignés par la Commission et trois autres personnes également nommées par la Commission sur recommandation de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, ci-après dénommée «Agence»; il incombe à l'Agence d'assurer une coordination adéquate entre le comité des médicaments orphelins et le comité des spécialités pharmaceutiques;

(7) il importe que les patients souffrant de telles affections aient droit à des médicaments dont la qualité, la sécurité et l'efficacité sont équivalentes à celles des médicaments dont bénéficient les autres patients; il y a donc lieu de soumettre les médicaments orphelins à la procédure d'évaluation habituelle; il y a lieu que les promoteurs de médicaments orphelins aient la possibilité d'obtenir une autorisation communautaire; afin de faciliter l'octroi ou le maintien de cette autorisation communautaire, il y a lieu d'accorder une dispense, au moins partielle, de la redevance due à l'Agence et de prévoir le dédommagement de la perte de recettes qui en résulte pour cette dernière au moyen d'une contribution prélevée sur le budget communautaire;

<sup>(1)</sup> JO C 276 du 4.9.1998, p. 7.

<sup>(2)</sup> JO C 101 du 12.4.1999, p. 37.

<sup>(3)</sup> Avis du Parlement européen du 9 mars 1999 (JO C 175 du 21.6.1999, p. 61), position commune du Conseil du 27 septembre 1999 (JO C 317 du 4.11.1999, p. 34) et décision du Parlement européen du 15 décembre 1999 (non encore parue au Journal officiel).



- (8) d'après l'expérience acquise aux États-Unis d'Amérique et au Japon, la mesure d'incitation la plus efficace pour amener l'industrie pharmaceutique à investir dans le développement et la commercialisation de médicaments orphelins est la perspective d'obtenir une exclusivité commerciale pendant un certain nombre d'années au cours desquelles une partie de l'investissement pourrait être récupérée; de ce point de vue, les dispositions relatives à la protection des données prévues à l'article 4, paragraphe 8, point a) iii), de la directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments <sup>(1)</sup> ne sont pas suffisamment incitatives; les États membres agissant séparément ne peuvent arrêter cette mesure sans lui conférer une dimension communautaire, car une telle disposition serait contraire à la directive 65/65/CEE; l'adoption de telles mesures en ordre dispersé par les États membres créerait des entraves au commerce intra-communautaire, lesquelles entraîneraient des distorsions de concurrence et contrecarreraient le marché unique; il convient cependant de limiter l'exclusivité commerciale à l'indication thérapeutique pour laquelle la désignation de médicament orphelin a été obtenue, sans porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle existants, et, dans l'intérêt des patients, il importe que l'exclusivité commerciale accordée à un médicament orphelin n'empêche pas la mise sur le marché d'un médicament similaire pouvant procurer un bénéfice notable aux personnes souffrant de telles affections;
- (9) il y a lieu que les promoteurs des médicaments orphelins désignés comme tels en application du présent règlement puissent bénéficier pleinement de toutes les mesures d'incitation accordées par la Communauté ou par les États membres pour promouvoir la recherche et le développement concernant les médicaments destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement de telles affections y compris les maladies rares;
- (10) le programme spécifique Biomed 2 du quatrième programme-cadre de recherche et développement technologique (1994-1998) a soutenu la recherche sur le traitement des maladies rares, notamment sur la mise au point de systèmes permettant un développement rapide des médicaments orphelins et l'établissement d'inventaires des médicaments orphelins disponibles en Europe; les crédits alloués pour ces travaux étaient destinés à promouvoir une coopération transnationale afin de mener des recherches fondamentales et cliniques sur les maladies rares; la recherche sur les maladies rares demeurera une priorité pour la Communauté, puisqu'elle est prévue dans le cinquième programme-cadre (1998-2002) de recherche et développement technologique; le présent règlement institue un cadre juridique qui permettra la mise en œuvre rapide et efficace des résultats de cette recherche;
- (11) les maladies rares ont été recensées en tant que domaine prioritaire pour une action communautaire dans le domaine de la santé publique; la Commission, dans sa communication concernant un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares dans le cadre

de l'action dans le domaine de la santé publique, a décidé d'accorder la priorité aux maladies rares dans le cadre de la santé publique; le Parlement européen et le Conseil ont arrêté la décision n° 1295/1999/CE du 29 avril 1999 portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique (1999-2003) <sup>(2)</sup>, comportant des actions visant à fournir des informations, à étudier les cas groupés de maladies rares au sein d'une population et à soutenir les associations de patients concernées; le présent règlement fait droit à l'une des priorités identifiées dans ce programme d'action,

ONT ARRÊTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

#### Article premier

##### Objet

Le présent règlement a pour objet d'établir une procédure communautaire visant à désigner certains médicaments comme médicaments orphelins et d'instaurer des mesures d'incitation destinées à favoriser la recherche, le développement et la mise sur le marché des médicaments ainsi désignés.

#### Article 2

##### Définitions

Aux fins du présent règlement, on entend par:

- a) «médicament»: un médicament à usage humain tel que défini à l'article 2 de la directive 65/65/CEE;
- b) «médicament orphelin»: un médicament ainsi désigné dans les conditions prévues par le présent règlement;
- c) «promoteur»: toute personne physique ou morale établie dans la Communauté, qui cherche à obtenir, ou qui a obtenu, pour un médicament, la désignation de médicament orphelin;
- d) «agences»: l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

#### Article 3

##### Critères de désignation

1. Un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir:

- a) qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou

qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire

<sup>(1)</sup> JO 22 du 9.2.1965, p. 369. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE du Conseil (JO L 214 du 24.8.1993, p. 22).

<sup>(2)</sup> JO L 155 du 22.6.1999, p. 1.

et

- b) qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection.

2. La Commission adopte les dispositions requises pour la mise en œuvre du présent article sous forme d'un règlement d'application conformément à la procédure prévue à l'article 72 du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil <sup>(1)</sup>.

#### Article 4

##### Comité des médicaments orphelins

1. Un comité des médicaments orphelins, ci-après dénommé «comité», est institué au sein de l'Agence.

2. Le comité est chargé:

- a) d'examiner les demandes de désignation de médicaments en tant que médicaments orphelins qui lui sont présentées en application du présent règlement;
- b) de conseiller la Commission sur l'élaboration et la mise en place d'une politique des médicaments orphelins pour l'Union européenne;
- c) d'assister la Commission dans les discussions internationales relatives aux médicaments orphelins et dans ses contacts avec les groupes d'assistance aux patients;
- d) d'assister la Commission dans l'établissement de lignes directrices détaillées.

3. Le comité se compose d'un membre nommé par chacun des États membres, de trois membres nommés par la Commission en vue de représenter les associations de patients et de trois membres nommés par la Commission sur recommandation de l'Agence; les membres du comité sont nommés pour une période de trois ans, renouvelable. Ils peuvent se faire accompagner par des experts.

4. Le comité élit son président pour un mandat de trois ans, renouvelable une fois.

5. Les représentants de la Commission et le directeur exécutif de l'Agence ou son représentant peuvent assister à toutes les réunions du comité.

6. L'Agence assure le secrétariat du comité.

7. Les membres du comité sont tenus, même après avoir cessé leurs fonctions, de ne divulguer aucune information du type de celles qui sont couvertes par le secret professionnel.

#### Article 5

##### Procédure de désignation et de radiation du registre

1. Afin d'obtenir la désignation d'un médicament comme médicament orphelin, le promoteur soumet une demande à l'Agence, à tout stade du développement du médicament avant le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

2. La demande est accompagnée des renseignements et documents suivants:

- a) nom ou dénomination sociale et adresse permanente du promoteur;
- b) principes actifs du médicament;
- c) indication thérapeutique proposée;
- d) justification que les critères figurant à l'article 3, paragraphe 1, sont remplis ainsi que description de l'état du développement, y compris les indications envisagées.

3. La Commission établit, en concertation avec les États membres, l'Agence et les milieux intéressés, des lignes directrices détaillées concernant la forme sous laquelle les demandes de désignation doivent être présentées, ainsi que le contenu de ces demandes.

4. L'Agence vérifie la validité de la demande et prépare un rapport succinct à l'intention du comité. Elle peut, si nécessaire, demander au promoteur de compléter les renseignements et les documents fournis à l'appui de la demande.

5. L'Agence veille à ce que le comité émette un avis dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception d'une demande valide.

6. Pour la formulation de cet avis, le comité s'efforce de parvenir à un consensus. Si un consensus ne peut être obtenu, l'avis est adopté à la majorité des deux-tiers des membres du comité. L'avis peut être rendu au moyen d'une procédure écrite.

7. S'il ressort de l'avis du comité que la demande ne satisfait pas aux critères définis à l'article 3, paragraphe 1, l'Agence en informe immédiatement le promoteur. Dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception de l'avis, le promoteur peut présenter une argumentation détaillée, susceptible de fonder un recours, que l'Agence transmet au comité. Le comité statue sur la nécessité de réviser son avis lors de la réunion suivante.

8. L'Agence transmet immédiatement l'avis définitif du comité à la Commission qui arrête une décision dans les trente jours suivant réception de cet avis. Lorsque, dans des cas exceptionnels, le projet de décision n'est pas conforme à l'avis du comité, la décision est arrêtée conformément à la procédure prévue à l'article 73 du règlement (CEE) n° 2309/93. La décision est notifiée au promoteur et est communiquée à l'Agence et aux autorités compétentes des États membres.

9. Le médicament désigné est inscrit au registre communautaire des médicaments orphelins.

10. Le promoteur soumet chaque année à l'Agence un rapport sur l'état de développement du médicament ayant fait l'objet d'une désignation.

11. En vue d'obtenir le transfert à un autre promoteur de la désignation d'un médicament comme médicament orphelin, le titulaire de cette désignation adresse à l'Agence une demande spécifique. La Commission établit, en concertation avec les États membres, l'Agence et les milieux intéressés, des lignes directrices détaillées concernant la forme sous laquelle les demandes de transfert doivent être présentées, ainsi que le contenu de ces demandes et toutes les informations concernant le nouveau promoteur.

<sup>(1)</sup> JO L 214 du 24.8.1993, p. 1. Règlement modifié par le règlement (CE) n° 649/98 de la Commission (JO L 88 du 24.3.1998, p. 7).



12. Un médicament désigné comme médicament orphelin est rayé du registre communautaire des médicaments orphelins:

- a) à la demande du promoteur;
- b) lorsqu'il est établi, préalablement à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, que les critères énoncés à l'article 3 ne sont plus remplis en ce qui concerne ce médicament;
- c) à la fin de la période d'exclusivité commerciale visée à l'article 8.

#### Article 6

##### Assistance à l'élaboration de protocoles

1. Le promoteur d'un médicament orphelin peut, préalablement à l'introduction d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, demander l'avis de l'Agence sur les divers tests et essais à réaliser pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, conformément à l'article 51, point j), du règlement (CEE) n° 2309/93.

2. L'Agence établit une procédure relative au développement des médicaments orphelins, prévoyant une assistance d'ordre réglementaire pour la définition du contenu de la demande d'autorisation au sens de l'article 6 du règlement (CEE) n° 2309/93.

#### Article 7

##### Autorisation communautaire de mise sur le marché

1. La personne responsable de la mise sur le marché d'un médicament orphelin peut demander que l'autorisation de mise sur le marché soit délivrée par la Communauté, en application des dispositions du règlement (CEE) n° 2309/93, sans avoir à prouver que le médicament relève de la partie B de l'annexe dudit règlement.

2. La Communauté accorde chaque année à l'Agence une contribution spéciale, distincte de celle prévue à l'article 57 du règlement (CEE) n° 2309/93, contribution que l'Agence utilise exclusivement pour compenser le non-recouvrement, total ou partiel de toutes les redevances dues en application des règles communautaires adoptées conformément audit règlement. Le directeur exécutif de l'Agence présente, à la fin de chaque année, un rapport détaillé concernant l'utilisation de cette contribution spéciale. Tout excédent dégagé au cours d'une année fait l'objet d'un report à nouveau et est déduit du montant de la contribution spéciale de l'année suivante.

3. L'autorisation de mise sur le marché délivrée pour un médicament orphelin n'est valable que pour les indications thérapeutiques répondant aux critères énoncés à l'article 3. Cette disposition n'exclut pas la possibilité d'introduire une demande d'autorisation de mise sur le marché distincte, pour

d'autres indications n'entrant pas dans le champ d'application du présent règlement.

#### Article 8

##### Exclusivité commerciale

1. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est accordée pour un médicament orphelin en application du règlement (CEE) n° 2309/93 ou lorsque tous les États membres ont accordé une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament, conformément aux procédures de reconnaissance mutuelle prévues aux articles 7 et 7 bis de la directive 65/65/CEE ou à l'article 9, paragraphe 4, de la directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments<sup>(1)</sup>, et sans préjudice des dispositions du droit de la propriété intellectuelle ou de toute autre disposition de droit communautaire, la Communauté et les États membres s'abstiennent, pendant dix ans, eu égard à la même indication thérapeutique, d'accepter une autre demande d'autorisation de mise sur le marché, d'accorder une autorisation de mise sur le marché ou de faire droit à une demande d'extension d'une autorisation de mise sur le marché existante pour un médicament similaire.

2. Cette période peut toutefois être ramenée à six ans s'il est établi, à la fin de la cinquième année, que pour le médicament concerné, les critères énoncés à l'article 3 ne sont plus remplis, et, entre autres, s'il est démontré, en se fondant sur les données disponibles, que la rentabilité est suffisante pour ne plus justifier le maintien de l'exclusivité commerciale. À cet effet, un État membre informe l'Agence que le critère sur la base duquel l'exclusivité commerciale a été octroyée pourrait ne plus être rempli, en suite de quoi l'Agence engage la procédure prévue à l'article 5. Le promoteur fournit à l'Agence les informations nécessaires à cette fin.

3. Par dérogation au paragraphe 1 et sans préjudice des dispositions du droit de la propriété intellectuelle ou de toute autre disposition de droit communautaire, un médicament similaire peut se voir accorder une autorisation de mise sur le marché, pour la même indication thérapeutique, dans l'un des cas suivants:

- a) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial a donné son consentement au second demandeur ou
- b) le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial n'est pas en mesure de fournir ce médicament en quantité suffisante ou
- c) le second demandeur peut établir, dans sa demande, que le second médicament, quoique similaire au médicament orphelin déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects.

4. La Commission adopte les définitions des expressions «médicament similaire» et «supériorité clinique» sous forme d'un règlement d'application arrêté conformément à la procédure prévue à l'article 72 du règlement (CEE) n° 2309/93.

5. La Commission adopte, en concertation avec les États membres, l'Agence et les parties concernées, des lignes directrices détaillées concernant l'application du présent article.

<sup>(1)</sup> JO L 147 du 9.6.1975, p. 13. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE du Conseil (JO L 214 du 24.8.1993, p. 22).



**Article 9****Autres mesures d'incitation**

1. Les médicaments désignés comme médicaments orphelins en application des dispositions du présent règlement peuvent bénéficier des mesures d'incitation prises par la Communauté et les États membres afin de promouvoir la recherche, le développement et la mise sur le marché de médicaments orphelins et, en particulier, des mesures d'aide à la recherche en faveur des petites et moyennes entreprises telles que prévues par les programmes-cadres de recherche et développement technologique.

2. Avant le 22 juillet 2000, les États membres communiquent à la Commission des informations précises sur toute mesure qu'ils ont arrêtée pour favoriser la recherche, le développement et la mise sur le marché des médicaments orphelins ou des médicaments pouvant être désignés comme tels. Ces informations sont mises à jour régulièrement.

3. Avant le 22 janvier 2001, la Commission publie un inventaire détaillé de toutes les mesures d'incitation arrêtées par la Communauté et par les États membres pour favoriser la

recherche, le développement et la mise sur le marché de médicaments orphelins. Cet inventaire est mis à jour régulièrement.

**Article 10****Rapport général**

Avant le 22 janvier 2006, la Commission publie un rapport général sur l'expérience acquise dans l'application du présent règlement, exposant aussi les avantages obtenus sur le plan de la santé publique.

**Article 11****Entrée en vigueur**

Le présent règlement entre en vigueur le jour de sa publication au *Journal officiel des Communautés européennes*.

Il est applicable à compter de l'adoption des règlements d'application prévus à l'article 3, paragraphe 2, et à l'article 8, paragraphe 4.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 16 décembre 1999.

*Par le Parlement européen*

*Le président*

N. FONTAINE

*Par le Conseil*

*Le président*

K. HEMILA



Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : LINDNER Lucie

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 

17	09	2015
jour	mois	année

 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Cune

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : S. GHERAFA

Prénom : ERIC

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :  
.....  
.....

Date : 25/05/2015

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : TARTAG

Prénom : Audrey

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :  
.....  
.....

Date : 9 juin  
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable  
 Défavorable

Le Doyen  
  
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2014 /2015

**Nom : LINDNER**

**Prénom : Lucie**

**Titre de la thèse : La réglementation des médicaments orphelins au niveau européen illustrée par l'approbation du riociguat et du macitentan dans l'hypertension artérielle pulmonaire.**

**Mots-clés : Médicaments orphelins-Europe-Hypertension artérielle pulmonaire**

---

**Résumé :** Pour obtenir la désignation orpheline en Europe, un médicament doit être destiné au traitement, au diagnostic ou à la prévention d'une maladie entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique touchant moins de 5 personnes sur 10000 ou il doit démontrer l'absence ou le faible retour sur investissement et il ne doit pas y avoir de méthode satisfaisante déjà existante sur le marché ou s'il en existe, il doit présenter un bénéfice notable. Cette désignation, pour une indication donnée, permet au promoteur de bénéficier de mesures d'incitation notamment l'exclusivité commerciale si le médicament obtient une AMM.

L'HTAP est une de ces maladies rares. Les laboratoires Bayer et Actelion ont développé récemment des molécules innovantes dans cette pathologie: le riociguat et le macitentan. Les critères de gravité, de prévalence et le bénéfice notable des 2 molécules par rapport aux traitements déjà existants ont été démontrés. Ces molécules illustrent donc bien l'utilisation du règlement communautaire.

---

**Membres du jury :**

**Président :** (Tartar, André, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille)

**Assesseur(s) :** (Sergheraert, Eric, Professeur des Universités, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille)

**Membre(s) extérieur(s) :** (Perrot, Marion, Docteur en Pharmacie)