

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

**Soutenue publiquement le 29 septembre 2016**

**Par M. Martin DALLE**

---

**Modes d'accès précoces en Europe :**  
**quelle place pour l'*Adaptive Licensing / Adaptive Pathways* ?**

---

**Membres du jury :**

**Président :** TARTAR, André, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille II).

**Assesseur :** PERROY-MAILLOLS, Anne-Catherine, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille II).

**Membre extérieur :** DHANANI, Alban, Directeur Adjoint – Direction INFHEP, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).



**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

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**Université Lille 2 – Droit et Santé**

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Président :                      | Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE   |
| Vice- présidents :               | Professeur Alain DUROCHER<br>Professeur Régis BORDET<br><br>Professeur Eric KERCKHOVE<br><br>Professeur Eric BOULANGER<br>Professeur Frédéric LOBEZ<br><br>Professeur Damien CUNY<br><br>Professeur Benoit DEPREZ<br><br>Professeur Murielle GARCIN<br><br>Monsieur Pierre RAVAUX<br><br>Monsieur Larbi AIT-HENNANI<br><br>Monsieur Antoine HENRY |
| Directeur Général des Services : | Monsieur Pierre-Marie ROBERT  |

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

|   |                              |
|---|------------------------------|
| Doyen :                                 | Professeur Damien CUNY       |
| Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur : | Professeur Bertrand DECAUDIN |
| Assesseur en charge de la pédagogie     | Dr. Annie Standaert          |
| Assesseur en charge de la recherche     | Pr. Patricia Melnyk          |

|   |                        |
|---|------------------------|
| Assesseur délégué à la scolarité                          | Dr. Christophe Bochu   |
| Assesseur délégué en charge des relations internationales | Pr. Philippe Chavatte  |
| Assesseur délégué en charge de la vie étudiante           | 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       |
| 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.  | 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 économie Pharmaceutique   |
| Mme | ROMOND             | Marie Bénédicte | Bactériologie                      |
| Mme | SAHPAZ             | Sevser          | Pharmacognosie                     |
| M.  | SERGHÉRAERT        | Eric            | Droit et économie 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                   |

### Liste des Maitres 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.   | BORDAGE     | Simon        | Pharmacognosie               |

|     |             |                  |                              |
|-----|-------------|------------------|------------------------------|
| 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             |
| Mme | GENAY       | Stéphanie        | Pharmacologie Galénique      |
| M.  | GERVOIS     | Philippe         | Biochimie                    |
| Mme | GRAVE       | Béatrice         | Toxicologie                  |
| Mme | GROSS       | Barbara          | Biochimie                    |
| Mme | HAMOUDI     | Chérifa Mounira  | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène     | Toxicologie                  |
| Mme | HELLEBOID   | Audrey           | Physiologie                  |
| M.  | HERMANN     | Emmanuel         | Immunologie                  |
| 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 | LEHMANN     | Hélène        | Droit et Economie Pharmaceutique |
| 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.  | WILLEMAGNE  | Baptiste      | Chimie Organique                 |
| 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)  |
| Mme | LELEU-CHAVAIN | Natascha   | ICPAL                     |

---

### Professeurs Agrégés

| Civ. | NOM        | Prénom  | Laboratoire                      |
|------|------------|---------|----------------------------------|
| Mme  | MAYES      | Martine | Anglais                          |
| M.   | MORGENROTH | Thomas  | Droit et Economie 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 Economie Pharmaceutique |

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM       | Prénom     | Laboratoire                              |
|------|-----------|------------|--|
| Mme  | BERTOUX   | Elisabeth  | Pharmacie Clinique -<br>Biomathématiques |
| M.   | BRICOTEAU | Didier     | Biomathématiques                         |
| M.   | CUCCHI    | Malgorzata | Information Médicale                     |



|    |         |           |                                  |
|----|---------|-----------|----------------------------------|
| M. | FRIMAT  | Bruno     | Pharmacie Clinique               |
| M. | GILLOT  | François  | Droit et économie Pharmaceutique |
| M. | MASCAUT | Daniel    | Pharmacie Clinique               |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques                 |

---

## AHU

| Civ. | NOM     | Prénom    | Laboratoire         |
|------|---------|-----------|---------------------|
| Mme  | DEKYNDT | Bérengère | Pharmacie Galénique |
| M.   | PEREZ   | Maxime    | 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.**

## **Avant-Propos**

Cette thèse d'exercice est le fruit de l'intérêt croissant que je porte aux concepts modernes de développement et d'évaluation des produits de santé. Il est le reflet de mes lectures, de divers entretiens, des sujets abordés tout au long de mes études de Pharmacie et de l'analyse que j'ai pu en faire.

Conçu comme un travail de synthèse utile à la compréhension des enjeux des modes d'accès précoces au marché Européen, cette thèse n'a pas vocation à être une démonstration exhaustive de chacun des nombreux concepts théoriques, réglementaires et scientifiques qui seront abordés.

A l'issu de mes études de Pharmacie et de mon Master professionnel en affaires réglementaires, il m'est apparu intéressant de mettre en avant la nécessaire complémentarité des sciences et des règlements ainsi que leurs conséquences sur la société.

Plus globalement, ce travail se veut aussi être une étape de réflexion complémentaire aux enseignements reçus afin de mieux appréhender l'évolution des approches utiles pour l'accès à l'innovation thérapeutique.

## Remerciements

Je souhaite remercier **Monsieur le Professeur André TARTAR** d'avoir bien voulu accepter de présider le jury de cette thèse. Merci également pour vos nombreux enseignements et précieux conseils issus de votre expérience permettant de mieux comprendre l'industrie pharmaceutique.

Je souhaite tout particulièrement remercier **Madame le Professeur Anne-Catherine PERROY-MAILLOLS** de son aide constante pour l'élaboration de ce travail. Je n'oublierai jamais votre disponibilité permanente pour vos étudiants, ainsi que le sens et la hauteur que vous donnez au quotidien à l'exercice de vos fonctions universitaires.

Merci également à **Monsieur le Docteur Alban DHANANI** pour ses nombreuses informations et contacts à propos de l'*Adaptive Pathways*. Merci aussi pour votre sympathie naturelle.

Plus globalement, je souhaite remercier certains enseignants de la Faculté qui, à un moment ou un autre, ont sût prendre du temps complémentaire pour me transmettre leurs savoirs.

Merci aussi à celles et ceux qui me font aujourd'hui confiance dans mon travail à Bruxelles, en particulier **Marion** et **Nathalie** pour la « petite équipe réglementaire », ainsi que **Julien**.

Je dédie ensuite cette thèse :

**A mon père**, qui dans toutes les situations et aléas de la vie a toujours été présent à mes côtés. Merci de t'être occupé de moi quand il le fallait et d'avoir cru en moi. Je te souhaite à présent encore beaucoup de bonheur à venir avec Charlotte.

**A ma grand-mère, Annie**, qui a bien plus souvent été une véritable figure maternelle pour moi. Tu as su me donner le goût du travail et de l'effort pour avancer. Merci aussi pour tous ces grands moments de complicité.

**A ma famille**, toujours soucieuse de mes études. Merci de m'avoir accompagné à votre façon dans ce parcours.

**A mes amis**, rencontrés au fil du temps. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et les nombreux souvenirs. J'espère que nous saurons ne pas nous perdre de vue dans la vie active.

**A Céline**, qui partage à présent ma vie depuis plus de trois ans. Merci pour ce bonheur simple de tous les jours. Je suis persuadé que nous avons encore plein de belles choses à écrire ensemble, en Belgique ou ailleurs.

*Bon cavalier monte à toute main...*

## Liste des figures

|  |           |
|--|-----------|
| <u>Figure 1</u> : Graphique représentant la répartition par Direction Produits des ATUn octroyées en 2014.....   | <b>36</b> |
| <u>Figure 2</u> : Graphique représentant l'évolution du nombre d'ATUn octroyées de 2010 à 2014.....  | <b>37</b> |
| <u>Figure 3</u> : Graphique représentant la répartition par Direction Produits des ATUc en cours en 2014.....  | <b>38</b> |
| <u>Figure 4</u> : Graphique représentant l'évolution du nombre d'ATUc octroyées de 2010 à 2014.....  | <b>39</b> |
| <u>Figure 5</u> : Graphique représentant la répartition par Direction Produits des autorisations d'essais cliniques médicaments octroyées en 2014.....   | <b>55</b> |
| <u>Figure 6</u> : Graphique représentant l'évolution du nombre d'autorisations d'essais cliniques médicaments octroyées de 2010 à 2014.....  | <b>56</b> |
| <u>Figure 7</u> : Tableau des diverses obligations spécifiques à respecter en fonction du rationnel de l'AMMc. ....  | <b>61</b> |
| <u>Figure 8</u> : Graphique représentant le nombre d'années nécessaires pour basculer d'une AMMc en une AMM « classique » pour les dix AMMc ayant complété l'ensemble de leurs obligations spécifiques. .... | <b>63</b> |
| <u>Figure 9</u> : Graphique représentant l'évolution du nombre d'AMMc octroyées de 2006 à 2015.....  | <b>64</b> |
| <u>Figure 10</u> : Graphique représentant la répartition par aire thérapeutique des AMMc octroyées de 2006 à 2015. ....  | <b>65</b> |
| <u>Figure 11</u> : Tableau synthétisant les différences fondamentales entre l'AMMc et l'AMMe. ....   | <b>69</b> |
| <u>Figure 12</u> : Graphique représentant l'évolution du nombre d'AMMe octroyées de 2006 à 2015. ....  | <b>71</b> |
| <u>Figure 13</u> : Graphique représentant la répartition par aire thérapeutique des AMMe octroyées de 2006 à 2015. ....  | <b>72</b> |
| <u>Figure 14</u> : Graphique représentant le processus de notification et d'obtention d'un avis du CHMP dans le cadre d'un usage compassionnel européen. ....  | <b>76</b> |
| <u>Figure 15</u> : Illustration synthétique de la procédure centralisée accélérée (selon la première version des lignes directrices associées). ....   | <b>80</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <u>Figure 16</u> : Illustration synthétique de la procédure centralisée accélérée (selon la nouvelle version des lignes directrices associées). .....                                 | <b>82</b>  |
| <u>Figure 17</u> : Graphique représentant l'évolution du nombre de demandes d'évaluation accélérée et le taux d'acceptation correspondant de 2006 au troisième trimestre 2015. ....   | <b>84</b>  |
| <u>Figure 18</u> : Tableau résumant les différentes initiatives internationales d'approches adaptatives depuis 2005. ....   | <b>90</b>  |
| <u>Figure 19</u> : Logigramme d'éligibilité permettant d'identifier les candidats-médicaments pouvant faire l'objet d'une approche <i>Adaptive Licensing/Adaptive Pathways</i> . .... | <b>97</b>  |
| <u>Figure 20</u> : Graphique représentant le premier temps du modèle binaire de développement. ....   | <b>101</b> |
| <u>Figure 21</u> : Graphique représentant le second temps du modèle binaire de développement. ....  | <b>102</b> |
| <u>Figure 22</u> : Graphique représentant l'ensemble du modèle binaire de développement. ....   | <b>104</b> |
| <u>Figure 23</u> : Graphique représentant la première étape du modèle <i>Adaptive Pathways</i> . ....   | <b>105</b> |
| <u>Figure 24</u> : Graphique représentant la deuxième étape du modèle <i>Adaptive Pathways</i> . ....   | <b>107</b> |
| <u>Figure 25</u> : Graphique représentant la troisième étape du modèle <i>Adaptive Pathways</i> . ....  | <b>109</b> |
| <u>Figure 26</u> : Graphique représentant l'ensemble du modèle <i>Adaptive Pathways</i> . ....  | <b>110</b> |
| <u>Figure 27</u> : Graphique représentant le continuum planifié du développement des connaissances avec le modèle <i>Adaptive Pathways</i> . ....                                     | <b>111</b> |
| <u>Figure 28</u> : Graphique représentant le continuum planifié du recueil des données de vie réelle avec le modèle <i>Adaptive Pathways</i> . ....                                   | <b>112</b> |

## Liste des sigles et abréviations

ADAPT SMART : *Accelerated Development of Appropriate Patient Therapies, a Sustainable, Multi-stakeholders Approach from Research to Treatment outcomes*

AEC : Autorisation de l'Essai Clinique

AL : *Adaptive Licensing*

ALDG : *Adaptive Licensing Discussion Group*

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMMc : Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle

AMMe : Autorisation de Mise sur le Marché sous circonstances exceptionnelles

AMS : Autorisation de Modification Substantielle

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

AP : *Adaptive Pathways*

APDG : *Adaptive Pathways Discussion Group*

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

BAS : *Best Available Science*

BI : Brochure pour l'Investigateur

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPR : *Competent Authorities on Pricing and Reimbursement*

CAT : *Committee for Advance Therapies*

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CE : Commission Européenne

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human use*

CMC : *Chemistry and Manufacturing Control*

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés



COMP : *Committee for Orphan Medicinal Products*

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CSS : Code de la Sécurité Sociale

CTD : *Common Technical Document*

DME : Dossier du Médicament Expérimental

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

DSUR : *Development Safety Update Report*

EFPIA : *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*

EHR : *Electronic Health Records*

EMA : *European Medicines Agency* (Agence Européenne du Médicament)

EMR : *Electronic Medical Records*

EunetHTA : *European network for Health Technology Assessment*

FDA : *Food and Drug Administration*

GCP : *Good Clinical Practices*

GMP : *Good Manufacturing Practices*

HAS : Haute Autorité de Santé

HSH : *Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes*

HTA : *Health Technology Assessment*

ICH : *International Conference on Harmonisation*

IMI : *Innovative Medicines Initiative*

JORF : Journal Officiel de la République Française

JOUE : Journal Officiel de l'Union Européenne

LFRSS : Loi de Financement Rectificative de la Sécurité Sociale

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

MAPs : *Medicines Adaptive Pathways*

MAPPs : *Medicines Adaptive Pathways to Patients*

MESC : *Metrics for Evaluation of Scientific Claims*

MESR : *Metrics for Evaluation of Regulatory Science Information*

MIT : *Massachusetts Institute of Technology*

NEWDIG : *NEW Drug Development ParadIGms*

OMS : *Organisation Mondiale de la Santé*

PAES : *Post Authorisation Efficacy Study*

PASS : *Post Authorisation Safety Study*

PDCO : *Paediatric Committee*

PPTTC : *Prix Public Toutes Taxes Comprises*

PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

PrEP : *Prophylaxie Pré-Exposition*

PRIME : *PRiority MEDicines scheme*

PSUR : *Periodic Safety Update Report*

PSUSA : *Periodic Safety Update Single Assessment*

PTT : *Protocole Thérapeutique Temporaire*

PUI : *Pharmacie à Usage Intérieur*

PUT : *Protocole d'Utilisation Thérapeutique*

RAS : *Rapport Annuel de Sécurité*

RCP : *Résumé des Caractéristiques du Produit*

RMA : *Risk Minimisation Activities*

RMP : *Risk Management Plan*

RTU : *Recommandation Temporaire d'Utilisation*

SIDA : *Syndrome d'ImmunoDéficiency humaine Acquis*

SME : *Small and Medium Enterprises*

SMR : *Service Médical Rendu*

SOC : *Standard Of Care*

STAMP : *Safe and Timely Access to Medicines for Patients*

SUSAR : *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*

TTC : *Toute Taxe Comprise*

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

VEGF : *Vascular Endothelium Growth Factor* (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

# Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Avant-Propos</b> .....   | <b>11</b> |
| <b>Remerciements</b> .....  | <b>12</b> |
| <b>Liste des figures</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>Liste des sigles et abréviations</b> .....   | <b>16</b> |
| <b>Table des matières</b> .....   | <b>20</b> |
| <b>Introduction</b> .....   | <b>23</b> |
| <b>Partie 1 MODES D'ACCES PRECOCES EN EUROPE</b> .....  | <b>24</b> |
| <b>1.1.Mécanismes réglementaires propres à la France</b> .....                                      | <b>25</b> |
| <b>1.1.1.Autorisations Temporaires d'Utilisation</b> .....  | <b>25</b> |
| 1.1.1.1. Historique d'un usage compassionnel .....  | 25        |
| 1.1.1.2. Conditions générales d'octroi .....  | 27        |
| 1.1.1.3. Singularité de l'usage compassionnel français.....   | 29        |
| 1.1.1.4. Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative .....                                     | 29        |
| 1.1.1.4.1. Patients concernés et recevabilité.....  | 29        |
| 1.1.1.4.2.Responsabilités .....   | 30        |
| 1.1.1.4.3.Evaluation de la sécurité et de l'efficacité .....  | 31        |
| 1.1.1.4.4.Prise en charge .....   | 32        |
| 1.1.1.5. Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte .....                                     | 33        |
| 1.1.1.5.1.Patients concernés et recevabilité.....   | 33        |
| 1.1.1.5.2.Responsabilités .....   | 34        |
| 1.1.1.5.3.Evaluation de la sécurité et de l'efficacité .....  | 34        |
| 1.1.1.5.4.Prise en charge .....   | 35        |
| 1.1.1.6. Bilan chiffré des Autorisations Temporaires d'Utilisation .....                            | 36        |
| 1.1.1.6.1.Autorisations Temporaires d'Utilisations nominatives.....                                 | 36        |
| 1.1.1.6.2.Autorisations Temporaires d'Utilisation de cohorte .....                                  | 38        |
| <b>1.1.2. Recommandation Temporaire d'Utilisation</b> .....   | <b>40</b> |
| 1.1.2.1. Encadrement des prescriptions hors Autorisation de Mise sur le Marché .....                | 40        |
| 1.1.2.1.1. Médicaments pouvant faire l'objet d'une Recommandation Temporaire<br>d'Utilisation ..... | 40        |
| 1.1.2.1.2.Mise en œuvre et responsabilités.....   | 42        |
| 1.1.2.1.3.Evaluation de la sécurité et de l'efficacité .....  | 43        |
| 1.1.2.1.4.Prise en charge .....   | 44        |
| 1.1.2.2. Recommandation Temporaire d'Utilisation dite « économique » .....                          | 46        |
| 1.1.2.3. Bilan chiffré des Recommandations Temporaires d'Utilisation.....                           | 48        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1.1.3. Essais cliniques portant sur un médicament</b> .....  | <b>49</b> |
| 1.1.3.1. Principaux Objectifs .....   | 49        |
| 1.1.3.2. Mise en œuvre et responsabilités.....  | 50        |
| 1.1.3.3. Evaluation de la sécurité .....  | 51        |
| 1.1.3.4. Prise en charge.....   | 54        |
| 1.1.3.5. Bilan chiffré.....   | 55        |
| <b>1.2.Mécanismes réglementaires européens</b> .....  | <b>57</b> |
| <b>1.2.1. Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle</b> .....   | <b>57</b> |
| 1.2.1.1. Principaux objectifs .....   | 57        |
| 1.2.1.2. Exigences requises.....  | 59        |
| 1.2.1.3. Obligations spécifiques à l’Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle. .                                   | 60        |
| 1.2.1.4. De l’Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle à l’Autorisation de Mise sur le Marché « classique ». ..... | 62        |
| 1.2.1.5. Bilan chiffré.....   | 64        |
| <b>1.2.2. Autorisation de Mise sur le Marché sous circonstances exceptionnelles</b> .....                                   | <b>66</b> |
| 1.2.2.1. Principaux objectifs .....   | 66        |
| 1.2.2.2. Conditions requises .....  | 67        |
| 1.2.2.3. Obligations liées à l’Autorisation de Mise sur le Marché sous circonstances exceptionnelles. ....                  | 68        |
| 1.2.2.4. Comparaison à l’Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle.....   | 69        |
| 1.2.2.5. Bilan chiffré.....   | 71        |
| <b>1.2.3. Usage compassionnel européen</b> .....  | <b>73</b> |
| 1.2.3.1. Principaux objectifs .....   | 73        |
| 1.2.3.2. Champ d’application .....  | 74        |
| 1.2.3.3. Notification des Etats membres et avis du CHMP .....   | 75        |
| 1.2.3.4. Bilan.....   | 77        |
| <b>1.2.4. Procédure centralisée accélérée</b> .....   | <b>78</b> |
| 1.2.4.1. Principaux objectifs .....   | 78        |
| 1.2.4.2. Champ d’application .....  | 78        |
| 1.2.4.3. Déroulement de la procédure.....   | 80        |
| 1.2.4.4. Bilan chiffré.....   | 83        |
| <b>Partie 2 ADAPTIVE LICENSING / ADAPTIVE PATHWAYS</b> .....  | <b>85</b> |
| <b>2.1. Contexte du projet pilote de l’EMA</b> .....  | <b>86</b> |
| 2.1.1. Origine du projet pilote.....  | 86        |
| 2.1.2. Définitions et terminologies spécifiques du concept <i>Adaptive Licensing</i> .....                                  | 88        |
| 2.1.3. Influence historique des <i>Regulatory Sciences</i> .....  | 90        |

|  |            |
|--|------------|
| • Le concept de « Best Available Science » (BAS).....  | 92         |
| • Le concept de « Metrics for Evaluation of Scientific Claims » (MESC).....                      | 93         |
| 2.1.4. Champ d'application spécifique au projet pilote .....                                     | 94         |
| 2.1.5. De l' <i>Adaptive Licensing</i> à l' <i>Adaptive Pathways</i> .....                       | 98         |
| <b>2.2. Fondements scientifiques et réglementaires du concept <i>Adaptive Pathways</i> .....</b> | <b>100</b> |
| 2.2.1. Modèle conventionnel de développement .....   | 100        |
| 2.2.2. Modèle général de développement avec une approche de type <i>Adaptive Pathways</i> .....  | 105        |
| 2.2.3. Optimisation des combinaisons des modes d'accès précoces .....                            | 114        |
| 2.2.4. Exemples théoriques du développement d'un médicament .....                                | 116        |
| 2.2.5. Interrogations et défis à relever .....   | 122        |
| 2.2.6. Autres approches modernes de l'accès précoce.....   | 129        |
| <b>Conclusion.....</b>   | <b>134</b> |
| <b>Bibliographie .....</b>   | <b>135</b> |

## Introduction

En Europe, l'accès précoce aux innovations thérapeutiques sûres et efficaces est un enjeu majeur pour les patients, les professionnels de la santé, l'industrie pharmaceutique ainsi que pour les autorités de régulation de la santé.

Pour atteindre cet objectif commun, de nombreux mécanismes réglementaires ont progressivement été conçus afin d'apporter des solutions efficaces d'évaluation des candidats-médicaments au regard de la diversité des programmes de recherche et de développement.

L'accès précoce en Europe est donc déjà une réalité.

Cependant, force est de constater que l'utilisation optimale de l'ensemble de ces outils réglementaires ne fournit pas systématiquement la synergie escomptée, voire que certaines situations ne sont pas encore totalement couvertes par les outils actuellement disponibles.

Par ailleurs, la mise sur le marché des nouvelles options thérapeutiques s'effectue de plus en plus dans un contexte de complexification croissante, tant d'un point de vue scientifique et réglementaire qu'économique, face à des besoins thérapeutiques toujours aussi importants.

Dès lors, il est légitime de s'interroger sur la nécessité d'imaginer de nouvelles approches plus globales du développement et de l'évaluation des médicaments, notamment dans le cadre d'une collaboration plus forte, précoce et planifiée, de tous les acteurs de l'accessibilité aux innovations thérapeutiques.

C'est dans cet esprit que le concept d'*Adaptive Licensing / Adaptive Pathways*, qui a fait l'objet d'un projet pilote de l'*European Medicines Agency*, tente d'apporter des solutions originales.

Dans une première partie, cette thèse effectuera donc la synthèse et l'analyse des modes d'accès précoces en France et en Europe (**Partie 1**). Dans une seconde partie et sur la base des éléments précédemment développés, cette thèse étudiera la place possible de l'*Adaptive Licensing / Adaptive Pathways* dans la stratégie moderne de l'accès précoce (**Partie 2**).

## **Partie 1**

—

### **MODES D'ACCES PRECOCES EN EUROPE**

Etudions dans un premier temps les mécanismes réglementaires d'accès précoce qui sont propres à la France (1.1.). Dans un second temps, abordons les mécanismes réglementaires Européens permettant un accès précoce (1.2.).



## 1.1. Mécanismes réglementaires propres à la France

Etudions dans un premier temps le régime des Autorisations Temporaires d'Utilisation (1.1.1.). Puis, abordons le cas de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (1.1.2.). Enfin, traitons des aspects législatifs propres aux essais cliniques réalisés en France (1.1.3.), afin d'explicitier trois mécanismes réglementaires français, permettant tous un accès précoce aux médicaments avec des objectifs respectifs différents.

### 1.1.1. Autorisations Temporaires d'Utilisation

Afin d'étudier le régime des Autorisations Temporaires d'Utilisation, commençons par réaliser un bref historique de cet usage compassionnel (1.1.1.1.). Puis, abordons les conditions générales d'octroi nécessaires à la délivrance des Autorisations Temporaires d'Utilisation (1.1.1.2.), avant de mettre en avant la singularité de cet usage compassionnel propre à la France (1.1.1.3.).

#### 1.1.1.1. Historique d'un usage compassionnel

Les fondements juridiques du régime particulier des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) ont été créés par la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992<sup>1</sup>, introduisant la possibilité dérogatoire de mise à disposition de médicaments ne disposant pas d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) nationale. Avant cette loi, l'usage compassionnel de tels médicaments n'avait donc pas de base législative propre (à l'exception de l'utilisation des préparations)<sup>2</sup>.

Seule la loi dite « loi Huriet » de 1988<sup>3</sup> encadrant la recherche biomédicale et son décret d'application n°90-872 du 27 septembre 1990<sup>4</sup> prévoyaient, avant la loi du 8 décembre 1992, la possibilité à titre dérogatoire et « *en cas de nécessité impérieuse pour la santé publique* » d'utilisation d'un médicament en cours de développement pour des patients ne pouvant être inclus dans des essais cliniques, sous réserve de respecter l'ensemble des conditions fixées à l'article R 5126 du Code de la santé publique (CSP) :

---

<sup>1</sup> Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992, modifiant le livre V du Code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament, JORF, 11 déc. 1992.

<sup>2</sup> De Launet Q, Brouard A, Doreau C. *Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France*. Rev Hist Pharm. 2004;92(341):47-54.

<sup>3</sup> Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, dite « loi Huriet », relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, JORF, 22 déc. 1988.

<sup>4</sup> Décret n° 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi Huriet, JORF, 29 sept. 1990.

- Le médicament concerné est destiné à traiter une maladie grave,
- il ne peut être remplacé par aucun traitement,
- il existe des preuves d'efficacité et de sécurité suffisantes pour permettre son utilisation dans des conditions approuvées par le ministre de la Santé,
- le promoteur s'engage à poursuivre les essais nécessaires pour la constitution du dossier d'AMM.

Historiquement, c'est l'épidémie du *Syndrome d'ImmunoDéficiency humaine Acquis* (SIDA) qui oblige, à la fin des années 1980 et au début des années 1990, le législateur à prévoir des mécanismes d'encadrement de l'usage compassionnel. Face à l'ampleur de l'épidémie, de nombreux programmes de développement de candidats-médicaments sont mis au point. Les patients, regroupés le plus souvent en association, réclament la possibilité d'un accès précoce à ces traitements en cours de développement.

Dans son rapport de décembre 1993<sup>5</sup> au premier Ministre M. Edouard BALLADUR, le Professeur Luc MONTAGNIER propose d'adapter les dispositions de la loi du 8 décembre 1992, en y introduisant notamment la notion de « cohorte » et de « protocole thérapeutique » afin de définir les conditions d'inclusion d'une population de malades et d'effectuer un suivi thérapeutique.

Ces propositions sont reprises dans le décret d'application n°94-658 du 8 juillet 1994<sup>6</sup> de la loi du 8 décembre 1992.

Par la suite, la loi n°96-452 du 28 mai 1996<sup>7</sup> et son décret d'application n° 98-578 du 8 juillet 1998<sup>8</sup> distinguent clairement deux types d'ATU :

- L'ATU nominative, pour un patient donné.
- L'ATU de cohorte, pour une population identifiée de patients.

Plus récemment, la loi 2004-806 du 9 août 2004<sup>9</sup> a introduit la notion d'ATU dite « nominative protocolisée »<sup>10</sup> et la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011, dite « loi

<sup>5</sup> L. Montagnier, *Le Sida et la société française, décembre 1993*, Rapport au Premier Ministre. Mission Sida de L. Montagnier, coordination P.-M Trotot. La documentation française, Paris, P. 71-80.

<sup>6</sup> Décret n°94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique, JORF, 10 juill. 1994.

<sup>7</sup> Loi n° 96-452 du 28 mai 1996, portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire, JORF, 6 juill. 1996.

<sup>8</sup> Décret n° 98-578 du 8 juillet 1998 relatif aux autorisations d'importation et aux autorisations temporaires d'utilisation de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique, JORF, 11 juill. 1998.

<sup>9</sup> Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, JORF, 11 août 2004.

<sup>10</sup> La loi ne parle pas *stricto sensu* d'ATU « nominative protocolisée » mais l'usage de ce terme se retrouve couramment, comme dans cette délibération de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), (consultée le 15. oct. 2015) :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCnil.do?id=CNILTEXT000029616205>

Bertrand »<sup>11</sup>, est venue renforcer le régime des ATU, notamment avec l'article 26 et son décret d'application du 18 janvier 2013<sup>12</sup>.

### 1.1.1.2. Conditions générales d'octroi

L'article L. 5121-12 du CSP autorise l'utilisation à titre exceptionnel de médicaments ne disposant pas d'AMM en France s'ils sont destinés « *à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée* ». Ces conditions sont cumulatives et l'une des deux conditions suivantes doit être remplie :

- 1- « ***L'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM qui a été déposée ou que l'entreprise intéressée s'engage à déposer dans un délai déterminé*** ».

Cette condition fait référence à la possibilité d'octroyer une ATU de cohorte (ATUc) destinée à un groupe (ou un sous-groupe) identifié de patients. Cette notion sera détaillée ultérieurement<sup>13</sup>.

- 2- « ***Ces médicaments (...) sont prescrits, sous la responsabilité d'un médecin, à un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale dès lors qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice pour lui et que leur efficacité et leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques*** ».

Cette condition fait référence à la possibilité d'octroyer une ATU nominative (ATUn), pour un patient donné. Cette notion sera détaillée ultérieurement<sup>14</sup>.

Qu'il s'agisse d'une ATUc ou d'une ATUn, il est intéressant de constater que la priorité est donnée à la mise en œuvre ou à la poursuite de la recherche biomédicale. L'usage compassionnel ne doit pas être considéré comme un mécanisme de substitution à l'obligation de recherche biomédicale en vue de l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour l'octroi d'une AMM, mais comme un mécanisme d'accès précoce à une innovation thérapeutique dans le respect de l'ensemble des conditions de fond fixées par la loi.

---

<sup>11</sup> Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, JORF, 30 déc. 2011.

<sup>12</sup> Décret n° 2013-66 du 18 janvier 2013 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation des médicaments, JORF, 2 janv. 2013.

<sup>13</sup> Voir 1.1.1.5.

<sup>14</sup> Voir 1.1.1.4.

Un médicament ne peut pas faire l'objet d'une ATU dans les situations suivantes :

- **La poursuite du traitement en fin d'essai clinique pour les patients ayant participé à la recherche biomédicale** (on parle communément « d'essais cliniques relais » ou « d'essais cliniques *rollover* »).

Ceci nécessite une modification du protocole initial de l'essai clinique. Le promoteur s'engage donc à fournir les patients en traitement jusqu'à l'obtention d'une AMM. Cet engagement éthique n'empêche cependant pas le promoteur de demander une ATU, pour les patients pouvant bénéficier de ce traitement mais n'ayant pas participé à la recherche biomédicale, avant l'obtention d'une AMM.

- **L'usage hors-AMM d'un médicament bénéficiant d'une AMM en France pour d'autres indications.**

La liberté de prescription accordée aux prescripteurs par l'article L. 162-2 du Code de la sécurité sociale (CSS) <sup>15</sup> implique la responsabilité directe du prescripteur. Dans le cadre d'un usage hors-AMM visant à faire bénéficier compassionnellement le patient d'une nouvelle option thérapeutique, le prescripteur ne peut donc pas imaginer « sécuriser » sa responsabilité par la demande de mise en œuvre d'une ATU puisqu'il est impossible d'octroyer une ATU pour un médicament bénéficiant déjà d'une AMM. Ce point relève directement de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) qui sera détaillée ultérieurement.<sup>16</sup>

- **Les médicaments déjà soumis à une autorisation d'importation.**

Notons ici que l'ATU vaut autorisation d'importation, conformément aux articles L. 5124-13 et R. 5121-108 du CSP<sup>17</sup>.

- **La réalisation d'une préparation magistrale ou d'une préparation hospitalière réalisée par déconditionnement d'une spécialité pharmaceutique ne disposant pas d'AMM.**

---

<sup>15</sup> CSS, art. L. 162-2

<sup>16</sup> Voir 1.1.2.

<sup>17</sup> Décret n°2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code, JORF, 8 août 2004.

### 1.1.1.3. Singularité de l'usage compassionnel français

Sans vouloir dresser ici la liste exhaustive de l'ensemble des mécanismes réglementaires d'usage compassionnel de chaque Etat Membre, il est avéré que le principe d'ATU fait de la France un Pays pionnier en matière d'encadrement de l'usage compassionnel.

Par la suite, seul l'article 83 du Règlement (CE) n° 726/2004<sup>18</sup> du 31 mars 2004 a posé les bases législatives européennes pour l'encadrement de l'usage compassionnel des médicaments potentiellement éligibles à la procédure centralisée, en octroyant aux Etats Membres la possibilité de notifier à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) l'intérêt et les modalités de la mise en place d'un programme d'usage compassionnel (cet aspect sera développé au 1.2.3.).

Dans les faits, au niveau Européen, les modalités de l'usage compassionnel sont avant tout des approches devant être considérées nationalement.

Après cette analyse synthétique de l'historique, de ses conditions d'octroi et de la singularité de cet usage compassionnel, étudions successivement les dispositions propres à l'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) (1.1.1.4.), puis celles de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) (1.1.1.5.), avant de réaliser un bilan chiffré des ATU (1.1.1.6.).

### 1.1.1.4. Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

Commençons par étudier les patients concernés ainsi que les conditions de recevabilité (1.1.1.4.1.). Puis, détaillons les responsabilités (1.1.1.4.2.) et l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité (1.1.1.4.3.). Enfin, abordons la question de la prise en charge (1.1.1.4.4.).

#### 1.1.1.4.1. Patients concernés et recevabilité

L'ATUn est destinée à **un seul patient nommé désigné et ne pouvant pas participer à une recherche biomédicale.**

Au-delà des conditions d'octroi préalablement citées au 1.1.1.2., l'article L. 5121-12 du CSP établit les **conditions de recevabilité** d'une demande d'ATUn. Une

---

<sup>18</sup> Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, JOUE, 30 avr. 2004.

demande d'ATUn n'est recevable que si au moins l'une des conditions suivantes est remplie :

- Le médicament a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc).
- Le médicament a fait l'objet d'une demande d'AMM.
- Des essais cliniques sont conduits en France ou une demande d'essai clinique a été déposée.
- Le titulaire des droits d'exploitation s'engage à déposer, dans un délai déterminé par l'agence (c'est-à-dire l'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé : ANSM) une demande d'AMM ou une demande d'ATUc.

A titre dérogatoire, si les conditions précitées ne sont pas respectées, une demande d'ATUn peut également être accordée dans l'une des hypothèses suivantes :

- Lorsque, en l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves pour le patient sont très fortement probables.
- Lorsque le médicament a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, si l'indication thérapeutique sollicitée est différente de celle de l'autorisation du médicament ayant fait l'objet de cet arrêt et qu'il existe de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication thérapeutique sollicitée.
- Si, dans l'indication thérapeutique sollicitée, le titulaire des droits d'exploitation du médicament s'est vu refuser une demande d'ATUc ou si une demande d'autorisation d'essai clinique a été refusée, sous condition d'une information du patient et du praticien sur les motifs du refus de la demande et sous réserve d'un bénéfice individuel pour le patient.

#### **1.1.1.4.2. Responsabilités**

Le demandeur de l'ATUn est un médecin prescripteur qui prend la responsabilité de sa prescription en cas d'autorisation de l'ATUn délivrée par l'ANSM. Afin de respecter les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12 du CSP, chaque demande d'ATUn est évaluée au cas par cas. Le prescripteur devient alors le titulaire de l'ATUn bénéficiant à un patient nommément désigné.

De plus, les conditions de prescription et de délivrance fixées aux articles R. 5121-77 à R. 5121-95 du CSP imposent la délivrance des médicaments faisant l'objet d'une

ATUn par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé publics ou privés, sous la responsabilité du pharmacien gérant la PUI.

#### 1.1.1.4.3. Evaluation de la sécurité et de l'efficacité

L'article L. 5121-12 du CSP impose « *la conclusion, entre l'ANSM et le titulaire des droits d'exploitation du médicament, d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations* ».

Ce PUT concerne notamment l'**efficacité**, les **effets indésirables**, les **conditions réelles d'utilisation** ainsi que les **caractéristiques de la population** bénéficiant du médicament sous ATUn. Cet outil est indispensable à l'évaluation et au suivi du rapport bénéfice/risque d'un médicament utilisé dans le cadre d'une ATUn. L'article R. 5121-70 du CSP détaille le contenu de ce PUT. Un modèle à compléter par le demandeur de l'ATUn est également disponible en annexe (E2) de l'avis aux demandeurs<sup>19</sup>.

La loi n'impose pas la conclusion systématique d'un PUT entre l'ANSM et le demandeur dans le cas spécifique des ATUn octroyées à titre dérogatoire. Néanmoins, la mise en place, au cas par cas, d'un PUT reste possible.

Dans les cas où il n'existe pas de PUT, les prescripteurs doivent transmettre à l'ANSM, à l'expiration de l'autorisation et, le cas échéant, à l'occasion de chaque renouvellement, des **données de suivi** des patients traités. La nature de ces données est précisée par l'autorisation.

Par ailleurs, la validité d'une ATUn correspond à la durée du traitement et ne peut pas excéder une durée maximale d'un an<sup>20</sup>. A l'expiration de l'autorisation et à la demande du médecin prescripteur, une nouvelle autorisation peut à nouveau être délivrée<sup>21</sup>.

Quant aux obligations de pharmacovigilance, sans vouloir dresser la liste exhaustive des mesures spécifiques, il est important de signaler que les dispositions prévues aux articles R. 5121-150 et suivants du CSP s'appliquent également pour les médicaments faisant l'objet d'une ATU.

Néanmoins, l'article R. 5121-172 du CSP distingue :

---

<sup>19</sup> ANSM, *Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)*, internet (consulté le 2. nov. 2015) :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Faire-une-demande-d-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1#paragraphe\\_15775](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Faire-une-demande-d-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1#paragraphe_15775)

<sup>20</sup> CSP, art. R. 5121-71-2

<sup>21</sup> CSP, art. R. 5121-74

- Les ATU faisant l'objet d'un PUT : c'est le PUT qui fixe les modalités d'exercice des obligations spécifiques.
- Les ATU ne faisant pas l'objet d'un PUT (c'est-à-dire les ATU octroyées à titre dérogatoire) : les rapports périodiques actualisés de sécurité respectent un modèle type fixé par décision du Directeur Général de l'ANSM.

#### **1.1.1.4.4. Prise en charge**

L'efficacité d'un tel mécanisme réglementaire n'est possible que si des dispositions en matière de fixation du prix et de prise en charge par la solidarité nationale sont prévues par la loi.

C'est dans cet esprit que l'article L. 162-16-5-1 du CSS prévoit que :

- Le laboratoire titulaire des droits d'exploitation d'un médicament bénéficiant d'une ATU déclare au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) le montant de l'indemnité maximale qu'il réclame aux établissements de santé pour le produit.

Le prix est donc librement fixé par le titulaire des droits d'exploitation du médicament sous ATU, sans négociation préalable avec le CEPS.

Il est donc intéressant de constater que la priorité est donnée à l'accès précoce à l'innovation thérapeutique avant toute considération pharmaco-économique.

Toutefois, des mécanismes encadrent cette liberté de prix :

- Le laboratoire exploitant la spécialité informe annuellement le CEPS du chiffre d'affaires correspondant à ces spécialités ainsi que du nombre d'unités fournies.
- Si le prix ou le tarif de remboursement fixé ultérieurement par le CEPS pour le médicament lors de son inscription au remboursement au titre d'une AMM est inférieur au montant de l'indemnité déclarée au comité, le laboratoire reverse, sous forme de remise, la différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé sur la base de l'indemnité et celui qui aurait résulté de la valorisation des unités vendues au prix ou au tarif de remboursement fixé par le CEPS.

Cette dernière disposition incite donc le futur titulaire de l'AMM à proposer initialement une indemnité pour l'ATU la plus juste et la plus cohérente possible avec les négociations à venir avec le CEPS pour éviter tout remboursement d'un montant trop important. De même, cette disposition



donne également liberté au CEPS pour négocier le prix le plus juste et le plus avantageux pour la solidarité nationale.

De plus, l'article L. 162-16-5-2 du CSS prévoit que :

- Un médicament qui, préalablement à l'obtention de son AMM, a bénéficié d'une ATU peut, à compter de la date à laquelle l'ATU cesse de produire ses effets, être acheté, fourni, pris en charge et utilisé au profit des patients par les collectivités publiques.

Cette disposition est valable jusqu'à ce que l'avis de fixation du tarif de responsabilité ou du prix ait été publié au titre de son AMM, sauf si aucune demande d'inscription n'a été déposée dans le mois suivant l'obtention de son AMM. Concernant les ATU, cette prise en charge est limitée aux patients ayant bénéficié initialement du médicament sous forme d'une ATU (à condition que l'indication en question n'ait pas fait l'objet d'un avis défavorable au titre de l'AMM) et ne concerne donc pas les nouveaux patients après délivrance de l'AMM.

Cette disposition législative, introduite dans un premier temps à titre expérimental par l'article 24 de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, évite ainsi tout risque de rupture de l'approvisionnement du médicament ayant fait l'objet d'une ATU lors de la période de négociation du prix et du taux de remboursement.

#### **1.1.1.5. Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

De la même façon que pour l'ATU, commençons par étudier les patients concernés ainsi que les conditions de recevabilité (1.1.1.5.1). Puis, détaillons les responsabilités (1.1.1.5.2.) et l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité (1.1.1.5.3.). Enfin, abordons la question de la prise en charge (1.1.1.5.4.).

##### **1.1.1.5.1. Patients concernés et recevabilité**

A l'inverse de l'ATU destinée à un patient nommément désigné, l'article L. 5121-12 du CSP précise que l'ATUc est destinée à un groupe de patients (ou à un sous-groupe de patients) pouvant bénéficier précocement d'un médicament dont ***l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques*** auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM qui a été déposée ou que l'entreprise intéressée s'engage à déposer dans un délai déterminé.

Ce mécanisme réglementaire est donc utilisable pour des cas de candidats-médicaments ayant atteint un stade de développement clinique suffisamment avancé

en vue de l'octroi d'une AMM (typiquement à l'issue des études dites « pivotales » ou « pivots »), avec un rapport bénéfice/risque fortement présumé positif.

#### 1.1.1.5.2. Responsabilités

A l'inverse de l'ATUn, l'article L. 5121-12 du CSP précise que **le demandeur d'une ATUc est le titulaire des droits d'exploitation** qui a procédé à la recherche biomédicale en vue d'une demande d'AMM déposée ou en vue d'un dépôt de demande d'AMM dans un délai déterminé. C'est donc le titulaire des droits d'exploitation qui devient le titulaire de l'ATUc et par conséquent le responsable de cette autorisation.

De même que pour les ATUn, les conditions de prescription et de délivrance fixées aux articles R. 5121-77 à R. 5121-95 du CSP imposent la délivrance des médicaments faisant l'objet d'une ATUc par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé publics ou privés, sous la responsabilité du pharmacien gérant la PUI. En matière de conditions de prescription et de délivrance, la loi ne fait donc pas de distinction entre l'ATUn et l'ATUc.

#### 1.1.1.5.3. Evaluation de la sécurité et de l'efficacité

Tel que mentionné au 1.1.1.4.3., l'article L. 5121-12 du CSP impose « *la conclusion, entre l'ANSM et le titulaire des droits d'exploitation du médicament, d'un PUT et de recueil d'informations* ».

De la même façon que pour l'ATUn, ce PUT concerne notamment **l'efficacité**, les **effets indésirables**, les **conditions réelles d'utilisation** ainsi que les **caractéristiques de la population**.

**Le recueil d'informations concerne notamment les personnes appartenant à des populations non ou insuffisamment représentées**, au regard des populations amenées à faire usage du médicament, au sein des essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM.

L'article R. 5121-70 du CSP détaille le contenu de ce PUT. Un modèle à compléter par le demandeur de l'ATUc est également disponible en annexe (E1) de l'avis aux demandeurs.

Par ailleurs, la validité d'une ATUc est d'une année<sup>22</sup>, renouvelable sur demande du titulaire. L'article R. 5121-74 du CSP précise que cette demande de renouvellement doit s'effectuer au plus tard deux mois avant l'échéance de l'ATUc. Ce renouvellement est soumis à l'avis préalable de la commission d'évaluation initiale du

---

<sup>22</sup> CSP, art. R. 5121-71-1

rapport bénéfice/risque. Lors de la demande de renouvellement, toutes les informations obtenues au cours de la période d'autorisation précédente sur le médicament en cause et les conséquences de son utilisation doivent être soumises.

S'agissant des obligations de pharmacovigilance, de même que pour l'ATUn, il est important de rappeler que les dispositions prévues aux articles R. 5121-150 et suivants du CSP s'appliquent également pour les médicaments faisant l'objet d'une ATUc.

Tel que développé au 1.1.1.4.3., l'article R. 5121-172 du CSP prévoit que les modalités d'exercice des obligations spécifiques de pharmacovigilance pour les ATU faisant l'objet d'un PUT (telles que les ATUc) sont fixées dans le PUT.

On peut par exemple citer l'obligation spécifique de transmettre des **rapports de synthèses** à l'ANSM et au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) désigné pour le suivi spécifique de la pharmacovigilance de l'ATUc concernée.

#### 1.1.1.5.4. Prise en charge

De même que pour l'ATUn, l'efficacité d'un tel mécanisme réglementaire n'est possible que si des dispositions en matière de fixation du prix et de prise en charge par la solidarité nationale sont prévues par la loi.

Les dispositions prévues à l'article L. 162-16-5-1 du CSS ainsi que les dispositions prévues à l'article L. 162-16-5-2 du CSS s'appliquent également aux ATUc. Les patients initialement traités par un médicament pris en charge dans le cadre d'une ATUc peuvent donc toujours bénéficier de ce même traitement pris en charge transitoirement au prix fixé par le titulaire des droits d'exploitation jusqu'à publication des conditions de prise en charge et de remboursement.

Toutefois, il est important de préciser que l'article L. 162-16-5-2 du CSS prévoit que cette prise en charge transitoire du médicament jusqu'à publication des conditions de prise en charge et de remboursement pour les nouveaux patients ( c'est-à-dire ceux non initialement inclus dans l'ATUc) n'est valable que pour les situations suivantes :

- L'indication a fait l'objet de l'ATUc et est mentionnée soit dans l'AMM, soit dans une extension d'AMM en cours d'évaluation.
- L'indication n'a pas fait l'objet de l'ATUc mais est mentionnée dans l'AMM et :
  - o soit il n'existe pas d'alternative thérapeutique prise en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale identifiée par la Haute Autorité de Santé (HAS).
  - o soit le patient est en échec de traitement ou présente une contre-indication aux alternatives thérapeutiques prises en charge identifiées.

### 1.1.1.6. Bilan chiffré des Autorisations Temporaires d'Utilisation

Afin d'effectuer un bilan chiffré reflétant le nombre d'ATU délivrées en 2014, la répartition par Direction Produits de l'ANSM, ainsi que l'évolution du nombre d'ATU octroyées au cours des dernières années, abordons successivement le cas des ATUn (1.1.1.6.1.), puis le cas des ATUc (1.1.1.6.2.).

#### 1.1.1.6.1. Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

D'après le rapport d'activité de l'ANSM pour l'année 2014<sup>23</sup>, le bilan chiffré des ATUn est le suivant :

- **Nombre d'ATUn octroyées** : 25 521
- **Nombre de patients concernés** : 18 831 dont 18 822 en initiation de traitement, soit l'immense majorité des ATUn
- **Nombre de médicaments concernés** : 208

Il n'est pas possible d'effectuer une répartition précise des ATUn octroyées en fonction des aires thérapeutiques. Cependant, en termes de répartition en fonction des Direction Produits de l'ANSM (qui regroupent plusieurs aires thérapeutiques spécifiques), le bilan pour l'année 2014 est le suivant :

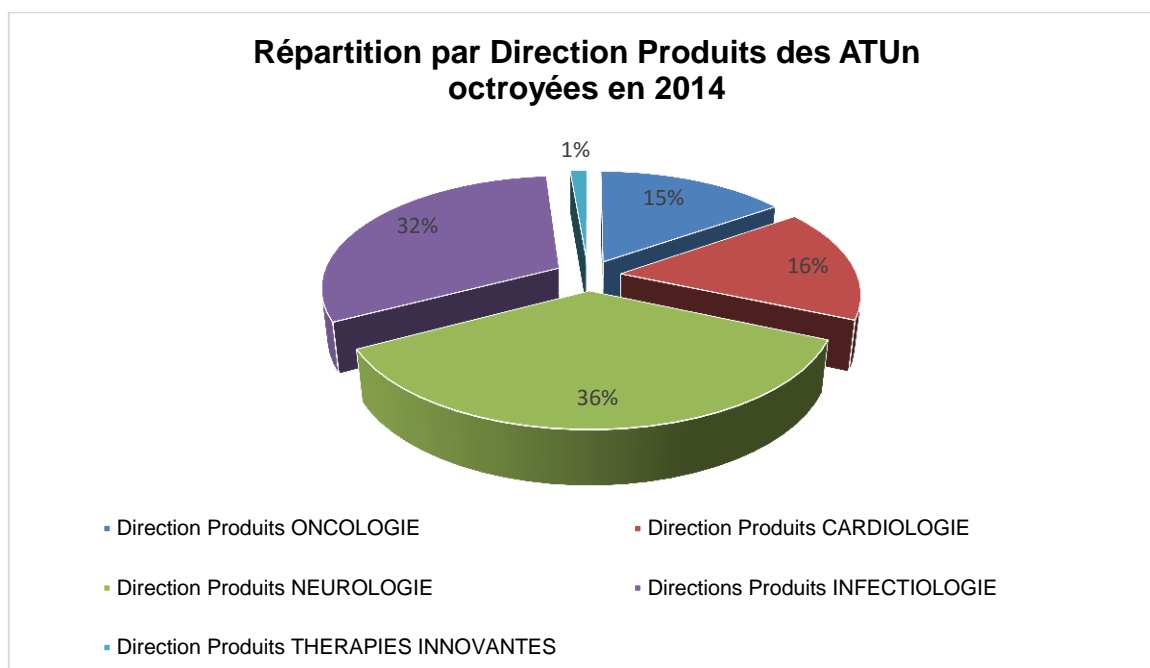


Figure 1 : Graphique représentant la répartition par Direction Produits des ATUn octroyées en 2014 (graphique réalisé à partir du rapport d'activité 2014 de l'ANSM).

<sup>23</sup> ANSM, Rapport d'activité 2014 de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, internet (consulté le 14. nov. 2015) :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/bc11197087fe7895f7618197436fa64.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bc11197087fe7895f7618197436fa64.pdf)

On constate que c'est la Direction Produits Neurologie (regroupant les médicaments utilisés en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, Oto-Rhino-Laryngologie, ophtalmologie et stupéfiant), puis la Direction Produits Infectiologie (regroupant les médicaments anti-infectieux en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et les maladies métaboliques rares) qui ont octroyé le plus d'ATUn en 2014. Puis suivent la Direction Produits cardiologie (regroupant les médicaments utilisés en cardiologie, en endocrinologie, en gynécologie et en urologie) et la Direction Produits oncologie (regroupant les médicaments utilisés en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie).

Il est également intéressant de constater l'évolution du nombre d'ATUn octroyées au cours des cinq dernières années, entre 2010 et 2014 inclus :

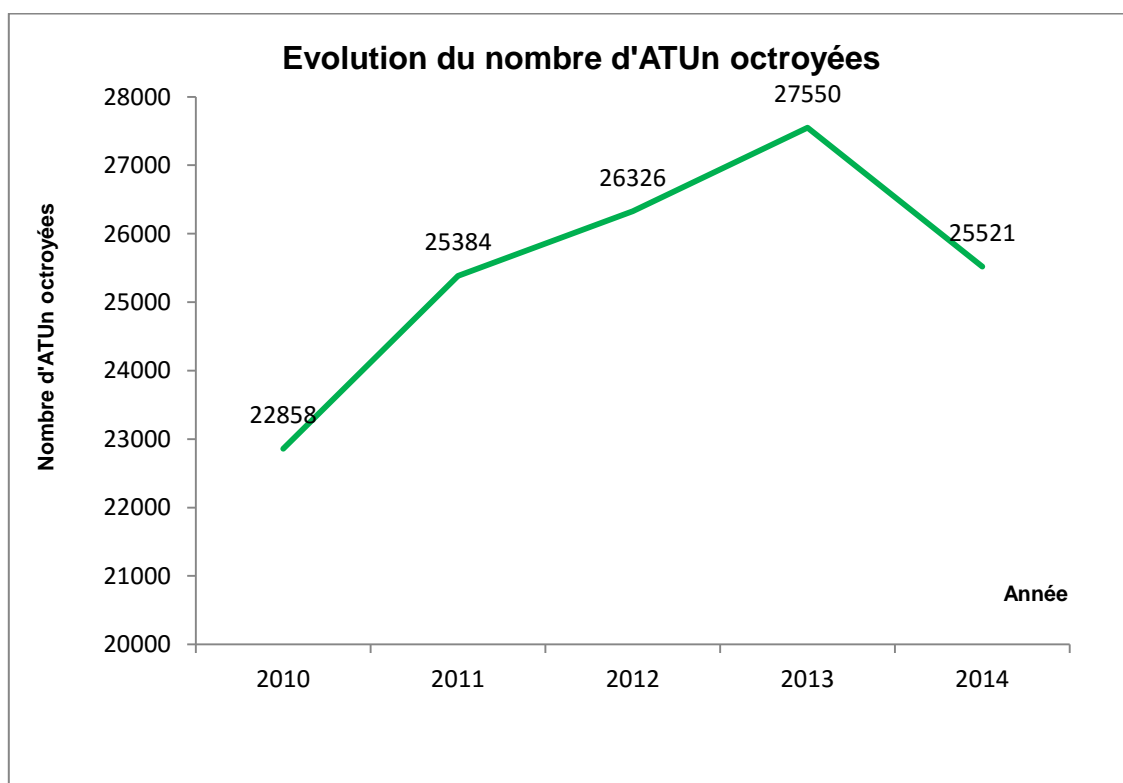


Figure 2 : Graphique représentant l'évolution du nombre d'ATUn octroyées de 2010 à 2014 (schéma réalisé à partir du rapport d'activité 2014 de l'ANSM).

On constate ainsi que le nombre d'ATUn octroyées de 2010 à 2013 inclus est en augmentation constante et reste à un niveau élevé. En 2014, on ne constate une baisse que de 7% du nombre d'ATUn octroyées et ce malgré l'objectif de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé visant à renforcer les conditions d'octroi des ATUn, en favorisant notamment le recours aux ATUc<sup>24</sup>.

<sup>24</sup> Précisons cependant que d'après des données précoces (non encore publiées au moment de la rédaction de cette thèse), le nombre d'ATUn octroyées en 2015 a fortement diminué, passant de 25521 en 2014 à 21149 en 2015, soit une baisse

### 1.1.1.6.2. Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

D'après le rapport d'activité de l'ANSM pour l'année 2014, le bilan chiffré des ATUc est le suivant :

- **Nombre d'ATUc octroyées en 2014** : 33 spécialités pharmaceutiques représentant 24 substances actives
- **Nombre de patients concernés** : 12 111
- **Nombre d'ATUc ayant reçu par la suite une AMM en 2014** : 26

En termes de répartition en fonction des Direction Produits de l'ANSM, le bilan pour l'année 2014 est le suivant :

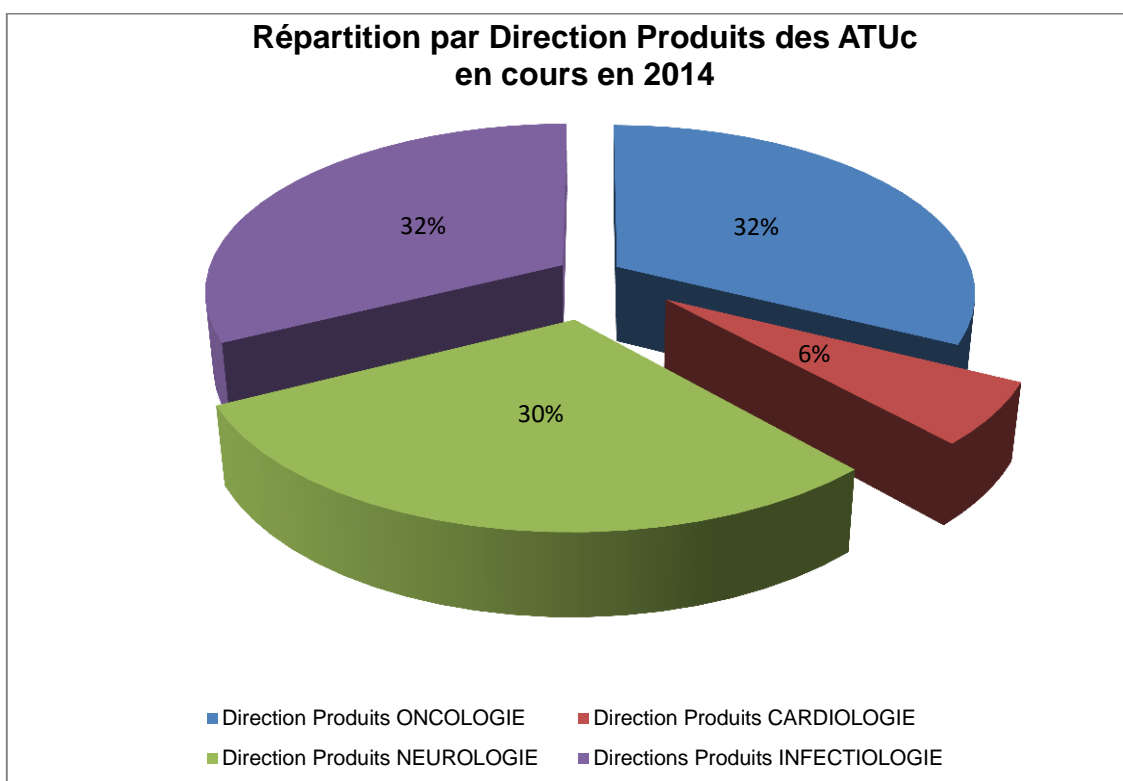


Figure 3 : Graphique représentant la répartition par Direction Produits des ATUc en cours en 2014 (graphique réalisé à partir du rapport d'activité 2014 de l'ANSM).

On constate que c'est la Direction Produits Oncologie, la Direction Produits Infectiologie, ainsi que la Direction Produits Neurologie qui sont majoritairement à l'origine des ATUc en cours en 2014.

significative de l'ordre de 17% en une année. Le nombre d'ATUc délivrées en 2015 est ainsi inférieur au nombre d'ATUc délivrées en 2010 (Alban Dhanani, ANSM, fév. 2016)

Sans vouloir dresser ici la liste exhaustive des pathologies couvertes par ces ATUc, on distingue néanmoins clairement trois types de traitements faisant l'objet d'ATUc en cours en 2014 :

- Les traitements en oncologie et hématologie.
- Les traitements de l'hépatite C chronique.
- Les traitements des formes résistantes de la tuberculose.

Il est également intéressant de constater l'évolution du nombre d'ATUc octroyées au cours des cinq dernières années, entre 2010 et 2014 inclus :

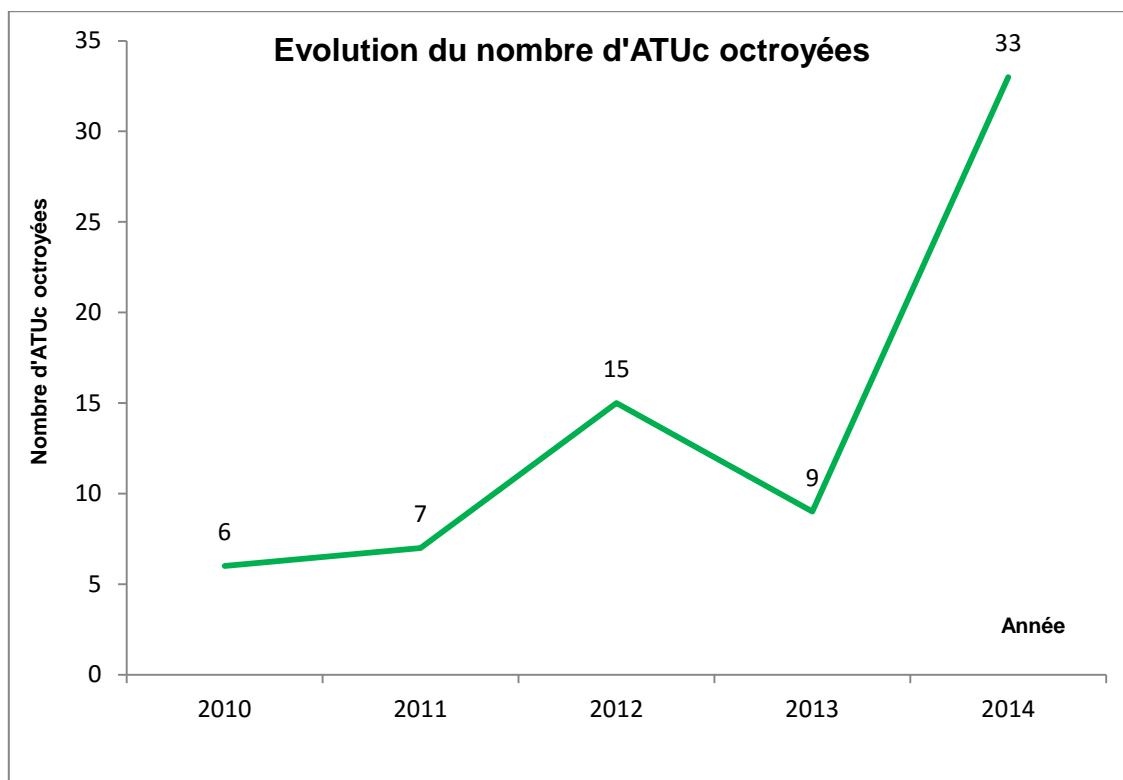


Figure 4 : Graphique représentant l'évolution du nombre d'ATUc octroyées de 2010 à 2014 (graphique réalisé à partir du rapport d'activité 2014 de l'ANSM).

On constate ainsi que le nombre d'ATUc octroyées en 2014 (nombre de spécialités pharmaceutiques) a bondi, notamment sous l'effet de l'arrivée de nouvelles innovations thérapeutiques en oncologie, en hématologie et en infectiologie (traitements de l'hépatite C chronique et des formes résistantes de la tuberculose).

On peut également supposer un effet de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé qui vise également à limiter le recours aux ATU en faveur des ATUc.

## 1.1.2. Recommandation Temporaire d'Utilisation

Etudions dans un premier temps la volonté d'encadrement des prescriptions hors-AMM (1.1.2.1.), avant de développer la problématique de la RTU dite « économique » (1.1.2.2.). Enfin, réalisons un bilan chiffré des RTU (1.1.2.3.).

### 1.1.2.1. Encadrement des prescriptions hors Autorisation de Mise sur le Marché

Afin d'étudier les spécificités de la RTU permettant un encadrement des prescriptions hors-AMM, abordons tout d'abord les médicaments pouvant faire l'objet d'une RTU (1.1.2.1.1.). Développons ensuite les conditions de mise en œuvre et les responsabilités associées (1.1.2.1.2.) avant d'aborder la question de l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité (1.1.2.1.3.). Enfin, abordons la question de la prise en charge des RTU (1.1.2.1.4.).

#### 1.1.2.1.1. Médicaments pouvant faire l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation

C'est la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, dite « loi Bertrand », qui a introduit la notion de RTU à l'article L. 5121-12-1 du CSP.

A l'inverse des mécanismes réglementaires propres aux ATU visant à permettre un accès précoce à une innovation thérapeutique ne disposant pas encore d'une AMM, les dispositions régissant la RTU ont pour objectif d'encadrer les prescriptions non conformes aux termes d'une AMM ou d'une ATU, tout en garantissant un suivi des patients traités. La RTU ne peut donc être envisagée que pour des médicaments disposant au préalable d'une AMM (ou d'une ATU) pour un ensemble d'indications données.

C'est la conséquence de la RTU qui doit être considérée comme un mode d'accès précoce à une innovation thérapeutique en ce sens qu'elle permet à une large population d'accéder à une nouvelle solution thérapeutique encadrée, au-delà de la liberté de prescription individuelle hors-AMM pour un patient donné, dans le but *in fine* de potentiellement inclure cette nouvelle indication dans le cadre de l'AMM.

L'article L. 5121-12-1 du CSP prévoit ainsi « *qu'une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées* ».



Deux conditions cumulatives sont fixées par la Loi pour encadrer la prescription hors AMM :

- 1- « Une RTU établie par l'ANSM sécurise l'utilisation de cette spécialité dans cette indication ou ces conditions d'utilisation ».
- 2- « Le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient ».

Au regard de cette définition, une RTU ne peut donc être élaborée que si l'existence d'un besoin thérapeutique pour l'indication concernée est avérée et que le rapport bénéfique/risque de l'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU est présumé favorable.

Il est intéressant de constater que la RTU ne s'oppose pas à la liberté de prescription accordée aux prescripteurs à l'article L. 162-2 du CSS. En effet, l'article L. 5121-12-1 du CSP rappelle « qu'en l'absence de RTU (...), une spécialité pharmaceutique ne peut faire l'objet d'une prescription hors-AMM **qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée** disposant d'une AMM ou d'une ATU et **sous réserve que le prescripteur juge indispensable**, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient ».

Le but de la RTU n'est donc pas de supprimer tout recours à la prescription hors-AMM si le prescripteur le juge indispensable pour son patient, mais bien d'encadrer l'usage hors-AMM et de suivre les patients bénéficiant d'un usage hors-AMM.

On peut pour exemple citer la première RTU « historique », débutée le 17 mars 2014 et concernant les spécialités contenant du baclofène. Les indications faisant l'objet de cette RTU sont les suivantes :

- « Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles ».
- « Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles ».

Pour rappel, les indications actuellement couvertes par l'AMM sont les contractures spastiques consécutives à la sclérose en plaques, à des affections médullaires ou encore d'origine cérébrale.<sup>25</sup>

Le 25 novembre 2015, l'ANSM a également octroyé une RTU pour le Truvada® (emtricitabine + ténofovir) pour la *prophylaxie Pré-Exposition* (PrEP) au *Virus d'Immunodéficience Humaine* (VIH). Annoncée le 1<sup>er</sup> décembre 2015 lors de la

---

<sup>25</sup> Voir le 4.1. du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour les indications thérapeutiques, internet (consulté le 09 dec. 2015) :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60304050&typedoc=R>

journée mondiale de la lutte contre le SIDA<sup>26</sup>, cette RTU est effective après publication de l'arrêté de prise en charge.

Les personnes concernées par cette RTU sont ainsi les personnes âgées de 18 ans ou plus à haut risque d'acquisition d'une infection par le VIH par voie sexuelle, notamment :

- les Hommes ayant des rapports sexuels avec des Hommes (HSH) ou les personnes transgenres avec un niveau de risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle.
- Les personnes, hors HSH et transgenres, chez lesquelles une PrEP peut être envisagée au cas par cas dès lors que ces personnes sont jugées à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle (par exemple "sujet en situation de vulnérabilité exposant à des rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée")

Il est intéressant de constater que cette **RTU est destinée à la prophylaxie** de la contamination par le VIH tandis que l'indication actuellement couverte par l'**AMM** du Truvada® autorise à utiliser ce médicament dans un **but curatif** chez des patients contaminés par le VIH-1<sup>27</sup>.

#### 1.1.2.1.2. Mise en œuvre et responsabilités

L'initiative de la mise en œuvre d'une RTU relève de la compétence exclusive de l'ANSM, qui peut s'autosaisir lorsqu'elle identifie une situation pouvant être couverte par la mise en œuvre d'une RTU. Les titulaires ou les exploitants d'AMM n'ont pas vocation à soumettre une demande de RTU<sup>28</sup>. Notons ici que l'ancien mécanisme réglementaire des Protocoles Thérapeutiques Temporaires (PTT), qui ont été remplacés à l'hôpital et « étendus » en ville par les dispositions de la RTU, ne sont visiblement pas tous devenus des RTU (aucun changement automatique d'un PTT en RTU n'est prévu par la loi). Ceci pose donc un réel problème d'accès au médicament pour des patients désormais en échec thérapeutique, malgré parfois la

---

<sup>26</sup> L'ANSM établit la RTU de Truvada dans la prophylaxie pré-exposition au VIH – Point d'information du 01/12/2015, internet, (consulté le 09 dec. 2015) :

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/L-ANSM-etablit-la-RTU-de-Truvada-dans-la-prophylaxie-pre-exposition-au-VIH-Point-d-information>

<sup>27</sup> Voir le 4.1. du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour les indications thérapeutiques, internet, (consulté le 09 dec. 2015) :

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000594/WC500043718.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000594/WC500043718.pdf)

<sup>28</sup> ANSM, *Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) - Principes et éléments d'information sur les modalités de mise en œuvre par l'ANSM*, Page 4, 2012, internet, (consulté le 25 nov. 2015) :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)

volonté des titulaires et/ou des exploitants d'AMM d'apporter une solution thérapeutique à ces patients dans le cadre d'une RTU.

L'article R. 5121-76-3 du CSP liste de façon exhaustive les personnes et divers organismes qui peuvent signaler au Directeur Général de l'ANSM toute prescription d'une spécialité non conforme à son AMM dont ils estiment qu'elle pourrait donner lieu à l'élaboration d'une RTU :

- Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.
- La HAS.
- L'Union nationale des caisses d'assurance maladie.
- L'Institut national du cancer.
- Les centres de référence et les centres de compétence en charge des maladies rares.
- Les associations de patients agréées.

L'article R. 5121-76-6 du CSP précise qu'en cas d'avis favorable quant à un projet de mise en œuvre d'une RTU, « *l'ANSM adresse (...) le projet de RTU accompagné du projet de protocole de suivi des patients au titulaire ou à l'exploitant de l'AMM qui retourne à l'ANSM le projet de protocole de suivi des patients **accompagné de ses observations*** ».

Il est donc intéressant de constater qu'au-delà du droit d'initiative exclusif accordé à l'ANSM en matière de RTU, cette disposition laisse également la liberté à l'ANSM d'imposer les modalités de la mise en œuvre d'une RTU, sans obligation de signature d'une convention « en tant que de besoin » entre les deux parties tel que prévu dans la version initiale de cet article de loi. L'établissement d'une RTU peut donc se faire sur « simple information » du titulaire ou de l'exploitant de l'AMM.

L'article R. 5121-76-9 du CSP impose quant à lui au titulaire ou à l'exploitant de l'AMM de « *diffuser auprès des prescripteurs la RTU initiale ainsi que chacune de ses mises à jour. Les mesures prises pour cette diffusion sont soumises à l'avis préalable de l'ANSM et ne doivent pas constituer une publicité* ». La diffusion de l'information et le suivi d'information aux personnes habilitées à prescrire est donc à la charge exclusive du titulaire des droits d'exploitation de l'AMM.

Enfin, l'article L. 5121-12-1 du CSP mentionne pour le prescripteur l'obligation d'informer le patient de l'usage hors-AMM de la spécialité pharmaceutique, des potentiels bénéfices et risques de cet usage et de motiver sa prescription dans le dossier médical du patient.

#### **1.1.2.1.3. Evaluation de la sécurité et de l'efficacité**

L'article R. 5121-76-4 du CSP précise que « ***l'ANSM demande au titulaire de l'AMM de la spécialité concernée par un projet de RTU, ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation mandatée à cet effet par le titulaire, de lui transmettre toutes les informations dont il dispose (...) relatives à cette indication ou à ces conditions d'utilisation et notamment (et non exclusivement) les données relatives à***

***l'efficacité et à la sécurité de la spécialité dans cette indication ou dans ces conditions d'utilisation*** » susceptibles de faire l'objet d'une RTU.

Ces données d'efficacité et de sécurité permettent à l'ANSM d'établir le rapport bénéfique/risque de l'utilisation d'une spécialité hors-AMM dans le but de mettre en œuvre une RTU (ou au contraire d'émettre un avis défavorable).

En pratique, le suivi de l'évaluation du profil de sécurité et d'efficacité de la spécialité faisant l'objet d'une RTU est basé sur le protocole de suivi des patients. Ce protocole de suivi, tel que mentionné à l'article L. 5121-12-1 du CSP, « *précise les conditions de recueil des informations concernant l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation* ».

En outre, l'article R. 5121-76-2 du CSP mentionne que le protocole de suivi des patients précise « *le rôle de chacun des intervenants pour le suivi des patients* » et notamment celui des prescripteurs et des pharmaciens qui sont tenus de participer au recueil des informations dans le cadre du protocole de suivi des patients. Par ailleurs, la RTU « *peut autoriser le laboratoire à sous-traiter, par un contrat écrit, en tout ou partie, le protocole de suivi des patients* ».

Dans les faits, le suivi des patients (et donc la responsabilité juridique) pèse matériellement et financièrement sur le titulaire de l'AMM (ou, le cas échéant, sur l'exploitant) même en cas de volonté contraire de ce dernier<sup>29</sup>.

Enfin, les RTU sont établies pour une **durée maximale de trois ans renouvelables**. Le protocole de suivi des patients peut comporter l'engagement du titulaire de l'autorisation de déposer dans un délai déterminé une demande de modification de l'AMM (extension d'indication, modification des conditions d'utilisation).<sup>30</sup>

#### **1.1.2.1.4. Prise en charge**

De même que pour les ATU, l'intérêt d'un tel mode d'accès précoce n'est possible que si des dispositions en matière de prise en charge par la solidarité nationale sont prévues par la loi.

Ainsi, l'article L. 162-17-2-1 du CSS mentionne que « *toute spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une RTU (...), lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée, peut faire l'objet à titre dérogatoire et pour une durée limitée, d'une prise en charge ou d'un remboursement* ». Cette prise en charge à titre dérogatoire et temporaire est décidée « *par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale après avis de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM)* ».

Deux situations sont à distinguer :

---

<sup>29</sup> Voir le 1.1.2.2. pour le cas de la RTU octroyée pour l'Avastin® (bevacizumab) contre la volonté répétée du titulaire de l'AMM.

<sup>30</sup> CSP, Art. L. 5121-12-1 créé par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, JORF, 30 déc. 2011.

- La spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une RTU bénéficie déjà d'au moins une indication remboursable dans le cadre de son AMM.

Dans ce cas, la prise en charge s'effectue sur la base des mêmes conditions de prise en charge déjà appliquées à l'ensemble des indications prises en charge dans le cadre de l'AMM.

- La spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une RTU ne bénéficie d'aucune indication remboursable dans le cadre de son AMM.

Dans ce cas, la spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une RTU est « *prise en charge ou remboursée **dans la limite d'une base forfaitaire annuelle par patient** fixée par décision des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, après avis de l'UNCAM* ».

Il est intéressant de constater que la loi anticipe la situation où un médicament possédant une AMM mais pour lequel la HAS estime dans son avis qu'il n'y a pas de Service Médical Rendu (SMR) pour les indications couvertes par l'AMM (puisque pas de prise en charge prévue) pourrait rendre un service médical pour une nouvelle indication thérapeutique hors-AMM, dans le cadre de la RTU.

Ces dispositions sont également assorties de la possibilité d'infliger une sanction financière si l'arrêté de prise en charge comporte **l'obligation de déposer une demande d'AMM** pour l'indication considérée par la RTU, ou **une obligation de demande d'inscription** sur la liste des spécialités remboursables (ou la liste des spécialités rétrocédables ou la liste des spécialités agréées aux collectivités) ou **une obligation de suivi particulier des patients**. Ainsi, l'article L. 162-17-2-1 du CSS précise que « *si l'arrêté de prise en charge comporte une obligation (...) et que **passé un délai de vingt-quatre mois après la publication de l'arrêté**, cette obligation n'a pas été respectée, le CEPS peut fixer (...) une pénalité annuelle [qui] ne peut être supérieure à **10% du chiffre d'affaires réalisé en France** (...) pour le produit considéré, reconductible, le cas échéant, chaque année* ».

Ce risque de pénalités financières vient compléter le droit d'initiative exclusif et la liberté de l'ANSM d'imposer les modalités de la mise en œuvre d'une RTU<sup>31</sup>, en octroyant la possibilité aux ministres concernés, conformément à la RTU, de contraindre le titulaire ou le cas échéant l'exploitant de l'AMM, à prendre des actions réglementaires spécifiques dans un délai de vingt-quatre mois après publication de l'arrêté, afin d'anticiper la période « post-RTU ». De fait, même si une RTU est renouvelable, *a priori* sans limitation quant au nombre de renouvellements pouvant être octroyés, une RTU n'a pas vocation à perdurer de manière illimitée dans le temps.

---

<sup>31</sup> Voir 1.1.2.1.2.

### 1.1.2.2. Recommandation Temporaire d'Utilisation dite « économique »

Dans sa version initiale de 2011, l'article L. 5121-12-1 du CSP mentionnait « *qu'une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU* ».

Deux conditions alternatives présidaient alors à l'élaboration d'une prescription hors AMM :

- L'indication ou les conditions d'utilisation font l'objet d'une RTU.
- Le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité.

Cependant, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2013<sup>32</sup> a précisé au -V- de l'article L. 5121-12-1 du CSP que « *par dérogation et à titre exceptionnel, en présence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une RTU (...). Cette RTU ne peut être établie que dans l'objectif soit de remédier à un risque avéré pour la santé publique, soit d'éviter des dépenses ayant un impact significatif sur les finances de l'assurance maladie* ».

L'objectif explicite était de pouvoir utiliser la RTU, non pas uniquement comme un mode d'accès précoce à un médicament (on peut parler dans ce cas de RTU dite « thérapeutique »), mais également comme un outil réglementaire permettant de réaliser des économies ciblées sur le remboursement de certaines spécialités pharmaceutiques : on parle alors dans ce cas de RTU dite « économique ».

Par la suite, la Loi de Financement Rectificative de la Sécurité Sociale (LFRSS) pour 2014<sup>33</sup> a modifié la rédaction de l'article L. 5121-12-1 du CSP en supprimant le -V- précité et en précisant au -I- « *qu'une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées* ».

Cette nouvelle rédaction permet donc à l'ANSM de décider de la mise en place d'une RTU malgré l'existence d'une « *alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM* » et vise implicitement le cas de l'Avastin® (bevacizumab) du laboratoire Roche, disposant d'une AMM pour de nombreuses indications en oncologie<sup>34</sup> mais cependant couramment utilisé hors-AMM dans la forme néovasculaire (ou forme dite « humide ») de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). Or, le Lucentis®

<sup>32</sup> Loi 2012-1404 du 17 décembre 2012 de financement de la sécurité sociale pour 2013, JORF, 18 déc. 2012.

<sup>33</sup> Loi n°2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014, JORF, 9 août 2014.

<sup>34</sup> Voir le 4.1. du RCP pour les indications thérapeutiques et le 5.1. du RCP pour les propriétés pharmacodynamiques, internet, consulté le 11 déc. 2015 :

(ranibizumab) du laboratoire Novartis, qui est un fragment commun au bevacizumab correspondant au fragment de ces deux molécules se liant sur le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)<sup>35</sup>, dispose quant à lui d'une AMM dans cette indication<sup>36</sup>. Notons également que l'Eylea® (aflibercept) peut être considéré comme « *une alternative médicamenteuse appropriée* » puisque ce médicament, dont le principe actif diffère dans sa structure du bevacizumab et du ranibizumab, dispose également d'une AMM pour le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA<sup>37</sup>.

Dans ce contexte, l'ANSM a établi le 24 juin 2015 une RTU pour l'Avastin® (bevacizumab) dans le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA. Cette RTU a officiellement débuté le 1<sup>er</sup> septembre 2015<sup>38</sup>. Il est intéressant de constater que cette RTU a été mise en place contre la volonté répétée du titulaire de l'AMM<sup>39</sup>, montrant la possibilité donnée à l'ANSM d'imposer la mise en œuvre d'une RTU et le suivi des patients (dans son ordonnance N°392809 du 21 septembre 2015, le Conseil d'Etat a rejeté le recours en référé du laboratoire Roche demandant la suspension de la mise en œuvre de la RTU, le contentieux étant donc toujours en cours quant au fond). Cependant, en l'espèce, la réalisation « concrète » du suivi des patients a été transférée aux hospices civils de Lyon<sup>40</sup>, sans préjudice *a priori* de la question de la responsabilité de la mise en œuvre du suivi des patients, dans l'attente de l'arrêt du Conseil d'Etat quant au fond.

Par ailleurs, l'arrêté de prise en charge du 19 août 2015 de cette RTU rappelle à l'article 3 que « *l'entreprise exploitant la spécialité pharmaceutique (...) est tenue de mettre en place un suivi particulier des patients selon les modalités prévues dans le*

---

<sup>35</sup> Chiara B. M. Platania, Luisa Di Paola, Gian M. Leggio, Giovanni L. Romano, Filippo Drago, Salvatore Salomone, Claudio Bucolo, *Molecular features of interaction between VEGFA and anti-angiogenic drugs used in retinal diseases: a computational approach*, Front. Pharmacol. 2015; 6: 248.

<sup>36</sup> Voir le 4.1. du RCP pour les indications thérapeutiques et le 5.1 du RCP pour les propriétés pharmacodynamiques, internet (consulté le 11 déc. 2015) :

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000715/WC500043546.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf)

<sup>37</sup> Voir le 4.1. du RCP pour les indications thérapeutiques et le 5.1. du RCP pour les propriétés pharmacodynamiques, internet (consulté le 11 déc. 2015) :

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002392/WC500135815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf)

<sup>38</sup> ANSM, *Liste des spécialités faisant actuellement l'objet d'une RTU*, internet (consulté le 1<sup>er</sup> déc. 2015) :

<http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/AVASTIN-R-25-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion>

<sup>39</sup> Voir les courriers de réponses du laboratoire Roche au Directeur Général de l'ANSM du 20 janv. 2015 et du 22 juin 2015, internet (consulté le 1<sup>er</sup> déc. 2015) :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b55c91eeb29458fb0c45445e84c6aacd.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b55c91eeb29458fb0c45445e84c6aacd.pdf)

<sup>40</sup> ANSM, *Recommandation Temporaire d'utilisation (RTU) d'Avastin® dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge dans sa forme néovasculaire – protocole de suivi des patients*, sep.2015, internet (consulté le 1<sup>er</sup> déc. 2015) :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/49c1beec1315276b8d7c5e314d362ce5.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/49c1beec1315276b8d7c5e314d362ce5.pdf)

*protocole de suivi (...)* ». Cette obligation mentionnée à nouveau dans l'arrêté de prise en charge expose donc potentiellement l'entreprise exploitante de l'AMM à des sanctions financières telles que prévues à l'article L. 162-17-2-1 du CSS en cas de non-respect de cette obligation.

Le prix fixé par l'arrêté précité pour une seringue de 0,10 millilitres d'Avastin® (bevacizumab) préparée selon le protocole de suivi de la RTU est de 10 euros Toutes Taxes Comprises (TTC) contre 738,69 euros Prix Public TTC (PPTTC) pour les différentes présentations du Lucentis® (ranibizumab) à partir du 1<sup>er</sup> avril 2015<sup>41</sup>. Précisons cependant que l'arrêté du 4 mai 2016 modifiant l'arrêté du 19 août 2015 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une RTU et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du CSS fixe à présent le prix de cette même seringue à 100 euros TTC.

### 1.1.2.3. Bilan chiffré des Recommandations Temporaires d'Utilisation

D'après la liste des spécialités faisant actuellement l'objet d'une RTU établie par l'ANSM, le bilan chiffré pour l'année 2015 est le suivant :

- **Nombre de RTU octroyées** : 8 (principes actifs), concernant respectivement les spécialités à base de : bevacizumab, mélatonine, ustekinumab, thalidomide, bortézomide, vérapamil ainsi que la combinaison fixe d'emtricitabine et de ténofovir (Truvada®).
- Pour rappel, trois principes actifs ont fait l'objet d'une RTU octroyées en 2014, concernant respectivement les spécialités à base de baclofène, d'infliximab et de tocilizumab.

Même si le nombre de RTU octroyées reste relativement faible en 2015, on constate une accélération du recours à la RTU entre 2014 et 2015. Il est également intéressant de constater que ces RTU concernent aussi bien des anticorps monoclonaux récents, que des « petites molécules » plus anciennes, pour certaines déjà génériquées comme pour le baclofène.

---

<sup>41</sup> Avis relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques, JORF, 13 mars 2015.



### 1.1.3. Essais cliniques portant sur un médicament

Afin d'étudier les spécificités des essais cliniques réalisés en France, permettant un accès précoce aux médicaments pour les sujets de la recherche, rappelons tout d'abord leurs principaux objectifs (1.1.3.1.). Développons ensuite la mise en œuvre et les responsabilités associées (1.1.3.2.), avant d'aborder les différents éléments permettant l'évaluation de la sécurité des essais (1.1.3.3.). Enfin, abordons la question de la prise en charge (1.1.3.4.) et réalisons un bilan chiffré des essais cliniques autorisés par l'ANSM (1.1.3.5.).

#### 1.1.3.1. Principaux Objectifs

La réalisation **d'essais cliniques** pour les médicaments en développement est un des prérequis indispensables à l'obtention d'une AMM ou, par la suite, à l'obtention de nouvelles indications couvertes par l'AMM initiale. Les modalités régissant actuellement la mise en œuvre d'essais cliniques d'un médicament à usage humain sont issues de la Directive 2001/20/CE<sup>42</sup>, transposée en droit national par la loi 2004-806 du 9 août 2004<sup>43</sup>. Soulignons l'adoption d'un nouveau Règlement sur les essais cliniques<sup>44</sup>, dont l'entrée en vigueur devrait intervenir *a priori* au cours de la première moitié de l'année 2016 (mais en aucun cas avant le 28 mai 2016), après la publication d'une notice par la Commission Européenne jugeant opérationnels la future base de données et le portail unique de dépôt des demandes d'autorisations d'essais cliniques au sein de l'Union Européenne<sup>45</sup>.

L'article R. 1121-1 du CSP définit de façon large les **recherches biomédicales** portant sur un médicament comme « *tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité* ». **L'objectif est donc de développer des connaissances exhaustives** sur le médicament, tant biologiques que médicales, qui permettent de garantir deux des trois critères clefs de l'octroi d'une AMM : la **sécurité** et l'**efficacité** (le médicament testé devra également justifier d'une **qualité** suffisante au regard des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour faire l'objet d'une recherche biomédicale).

---

<sup>42</sup> Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, JO L 121, 1<sup>er</sup> mai 2001.

<sup>43</sup> Loi 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, JORF, 11 août 2004.

<sup>44</sup> Règlement (UE) N° 536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la Directive 2001/20/CE, JOUE, 27 mai 2014.

<sup>45</sup> Voir l'article 82 et l'article 99 du Règlement précité.

Cependant, cet objectif ne peut être supérieur à l'intérêt des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Ainsi, l'article L. 1121-2 du CSP mentionne que « *l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société* » et qu'aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain « *si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition* ». La loi conditionne donc la réalisation de recherches biomédicales à ce qui s'apparente à un « objectif d'utilité publique », sous réserve du respect systématique de l'intérêt individuel des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale.

Ainsi, même si l'objectif fondamental de la mise en œuvre d'essais cliniques est de développer des connaissances exhaustives sur les médicaments testés, ce mécanisme réglementaire a pour effet un accès précoce à de nouvelles options thérapeutiques pour les sujets de la recherche.

### 1.1.3.2. Mise en œuvre et responsabilités

L'article L. 1121-1 du CSP définit le **promoteur** de l'essai clinique comme « *la personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu* ». Le promoteur est donc la personne qui souhaite développer les connaissances biologiques et médicales sur le(s) médicament(s) testé(s). Par ailleurs, l'**investigateur** de l'essai clinique est défini également à l'article L. 1121-1 du CSP comme « *la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu* ». L'article 2 de la Directive 2001/20/CE précise quant à elle qu'il s'agit « *d'un médecin ou d'une personne exerçant une profession agréée dans l'Etat membre (...) en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience (...)* ».

Le projet de mise en œuvre d'une recherche biomédicale par le promoteur est subordonné au préalable à l'**autorisation de l'ANSM**<sup>46</sup> (compétente notamment pour l'évaluation de la qualité et de la sécurité des médicaments testés) et à l'**avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP)**<sup>47</sup> (compétent en particulier pour les aspects relevant de la protection des personnes, du protocole et des moyens de la recherche biomédicale). Ce double encadrement de la mise en œuvre d'une recherche biomédicale permet ainsi une évaluation complémentaire permettant de vérifier le respect de l'ensemble des conditions fondamentales et cumulatives établies à l'article L. 1121-2 du CSP aux termes desquelles aucune recherche biomédicale ne peut débiter si :

---

<sup>46</sup> CSP, art. L. 1123-8. Précisons ici que les articles L. 1125-3 et R. 1125-7 du CSP prévoient pour une liste exhaustive de produits de santé un régime expresse d'Autorisation de l'Essai Clinique (AEC) : au-delà d'un délai usuel maximal de 60 jours fixé à l'article R. 1123-32 du CSP, le silence de l'ANSM vaut refus. Les produits non listés au R. 1125-7 du CSP font quant à eux l'objet d'un régime implicite d'AEC : au-delà d'un délai usuel de 60 jours, le silence de l'ANSM vaut accord.

<sup>47</sup> CSP, art. L. 1123-6

- « Elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante »,
- « Le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche »,
- « Elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition »<sup>48</sup>,
- « La recherche biomédicale n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement ».

Il incombe donc au promoteur de garantir le respect initial et tout au long de la recherche biomédicale de l'ensemble de ces conditions fondamentales.

Par ailleurs, la participation à une recherche biomédicale nécessite le recueil systématique du **consentement libre et éclairé** de chaque personne se prêtant à la recherche biomédicale. Le recueil de ce consentement écrit doit avoir lieu après que les informations adéquates et exhaustives nécessaires à la bonne compréhension de la nature, de la portée, des conséquences et des risques de la participation à la recherche biomédicale aient été délivrées<sup>49</sup>.

### 1.1.3.3. Evaluation de la sécurité

L'évaluation de la sécurité du médicament faisant l'objet d'une recherche biomédicale est un élément clef de toute demande d'AEC. L'évaluation de l'efficacité du médicament testé, en dehors de toute analyse d'utilité, est quant à elle utile par la suite, lors du processus d'évaluation de la demande d'AMM.

Un des outils disponible pour évaluer initialement et tout au long de la recherche biomédicale la sécurité des modalités d'utilisation du **médicament expérimental**<sup>50</sup> est le **protocole** de l'essai clinique. L'article R. 1123-20 du CSP précise que ce protocole est « *constitué par un document daté, intégrant, le cas échéant, les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode,*

<sup>48</sup> Voir 1.1.3.1.

<sup>49</sup> Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, JO L 121, 1<sup>er</sup> mai 2001.

<sup>50</sup> L'article 2, point d), de la Directive 2001/20/CE définit le médicament expérimental comme un : « *principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une AMM, mais utilisés ou formulés différemment (...)* ».

les aspects statistiques et l'organisation de la recherche ». Il est intéressant de constater que la sécurité n'est pas évaluée par l'ANSM et un CPP uniquement lors de la demande initiale de mise en œuvre de la recherche biomédicale mais également tout au long du déroulement de l'essai, puisque toute modification successive du protocole doit leur être soumise.

En effet, l'article L. 1123-9 du CSP oblige le promoteur à soumettre à l'ANSM et au CPP toute demande **d'Autorisation de Modification Substantielle** (AMS) après le commencement de la recherche. L'article R. 1123-35 du CSP précise qu'on entend par « modification substantielle » toutes les modifications qui « *ont un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de la recherche, le cas échéant sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci* »<sup>51</sup>.

Autre outil également utilisé pour l'évaluation de la sécurité du médicament expérimental : la **brochure pour l'investigateur** (BI). Ce document est un recueil de l'ensemble des données non-cliniques du médicament expérimental (c'est-à-dire, l'ensemble des données qui constitueront le futur module 4 du dossier d'AMM du médicament à usage humain, selon le format dit « *Common Technical Document* » (CTD), ainsi que l'ensemble des données cliniques si elles sont déjà disponibles. Selon l'arrêté du 22 septembre 2011<sup>52</sup> et conformément à la section 2.6 des indications détaillées de la Commission européenne (CE)<sup>53</sup>, l'ANSM précise dans son avis aux demandeurs<sup>54</sup> que la BI a pour objectif de « *fournir aux investigateurs et autres personnes impliquées dans la conduite de l'essai, les informations qui leur permettront de comprendre la raison d'être des principales caractéristiques du protocole et de mieux s'y conformer, par exemple la dose, la fréquence ou l'intervalle d'administration, le mode d'administration et les procédures de surveillance de la sécurité* ».

Par ailleurs, le **Dossier du Médicament Expérimental** (DME) est, selon le paragraphe 60 des indications détaillées de la CE, un document qui « *donne des informations sur la qualité de tout médicament expérimental (y compris le produit de référence et le placebo), sur la fabrication et le contrôle du médicament*

---

<sup>51</sup> Précisons ici que le délai accordé à l'ANSM pour l'octroi d'une AMS est de 35 jours à compter de la réception de la demande d'AMS complète selon l'article R. 1123-37 du CSP. Le régime d'autorisation reste identique à la demande initiale d'AEC.

<sup>52</sup> CSP, Arrêté du 22 septembre 2011 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, JORF, 5 oct. 2011.

<sup>53</sup> Indications détaillées portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de fin de l'essai clinique (« CT-1 »), JOUE, 19 mai 2011.

<sup>54</sup> ANSM, *Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante – Mise en place et conduite d'essais de médicaments en France*- Tome I – Version 1.2., internet (consulté le 23 déc. 2015) :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/db5d829a71b0a28c91b014547a45052c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/db5d829a71b0a28c91b014547a45052c.pdf)

*expérimental, ainsi que des données issues d'études non cliniques et de l'utilisation clinique du médicament* ». L'avis aux demandeurs précise que « *la nature des données à fournir dépend notamment du type de ME, de son stade de développement, de la dose administrée, de la durée d'exposition à ce ME, de ses modalités d'administration, de sa voie d'administration, de la population visée et de la nature et de la sévérité de la maladie étudiée* ». Ajoutons également que le paragraphe 58 des indications détaillées de la CE précise que « (...) *par exemple, le RCP pour les produits déjà commercialisés sert d'information de sécurité de référence pour évaluer le caractère attendu de tout effet indésirable susceptible de se produire pendant l'essai clinique* ».

Au-delà du protocole de l'essai clinique, de la brochure pour l'investigateur et du dossier du médicament expérimental, le promoteur a l'obligation de transmettre à l'autorité compétente et au CPP tout au long de la recherche biomédicale toute **suspicion d'effet indésirable grave inattendu** (on parle couramment de *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction* ou « **SUSAR** », acronyme de la traduction anglaise d'un effet indésirable grave inattendu)<sup>55</sup>. L'article 2), point p) de la Directive 2001/20/CE définit un « effet indésirable inattendu » comme : « *(tout) effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit* ». Par ailleurs, le promoteur doit transmettre une fois par an un **Rapport Annuel de Sécurité** permettant l'évaluation de l'ensemble des informations pertinentes de sécurité obtenues au cours de la recherche biomédicale. Précisons ici que la CE préconise désormais l'usage du « **Development Safety Update Report** » (**DSUR**) à la place du **RAS** (ou de tout autre équivalent national propre à chaque Etat membre), permettant une harmonisation au sein des pays de l'*International Conference on Harmonisation (ICH)* du recueil et du traitement des informations de sécurité issues d'essais cliniques<sup>56</sup>.

Certaines obligations spécifiques incombent également au promoteur à la fin de l'essai clinique. Ainsi, le promoteur a l'obligation de déclarer à l'ANSM et au CPP compétent **la fin définitive de l'essai**, considérée généralement comme la date de la dernière visite de la dernière personne se prêtant à la recherche biomédicale (qu'il s'agisse d'un arrêt prévu ou d'un arrêt anticipé), dans un délai de 90 jours en cas d'arrêt prévu et dans un délai de 15 jours en cas d'arrêt anticipé à l'initiative du promoteur<sup>57</sup>.

De plus, l'article R. 1123-60 du CSP oblige le promoteur à transmettre « à (l'ANSM et au CPP compétent) **les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai d'un an après la fin de la recherche** ». Ce même article précise également « *qu'après la fin de la recherche, si le promoteur a connaissance d'un fait nouveau susceptible d'avoir un impact significatif sur la sécurité des*

---

<sup>55</sup> Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain (« CT-3 »), JOUE, 11 juin 2011.

<sup>56</sup> Voir également les indications détaillées mentionnées en note de bas de page N°55.

<sup>57</sup> CSP, art. L.1123-11 et R. 1123-59

*personnes qui se sont prêtées à la recherche, il en informe sans délai l'autorité compétente et précise les mesures appropriées qu'il envisage de mettre en place ».* Ceci met en évidence que le promoteur de l'essai est non seulement responsable de la sécurité des personnes se prêtant à une recherche biomédicale tout au long de celle-ci, mais également après sa fin.

Enfin, précisons que l'AEC vaut pour toute la durée de la recherche biomédicale (l'autorisation devient néanmoins caduque si l'essai clinique n'a pas débuté dans un délai d'un an suivant sa délivrance)<sup>58</sup>, sachant que l'ANSM peut à tout moment solliciter des informations complémentaires, demander d'effectuer des modifications suspendre voire interdire la recherche biomédicale<sup>59</sup>.

#### **1.1.3.4. Prise en charge**

L'article R. 1121-4 du CSP dispose que *« pour les recherches biomédicales portant sur des produits autres que les médicaments, les produits faisant l'objet de la recherche sont **fournis gratuitement, ou mis gratuitement à disposition pendant le temps de la recherche par le promoteur**, sauf dans les cas où la loi en dispose autrement »*. Outre les produits faisant l'objet de la recherche biomédicale, le promoteur doit également prendre en charge *« les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de la recherche ou pour la mise en œuvre de celui-ci »*. De plus, l'article R. 1121-4 du CSP précise que *« lorsque la recherche est réalisée dans un établissement de santé, la prise en charge de ces frais fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement »* (on parle d'une convention dite « de surcoût »).

Ces dispositions sont bien en cohérence avec l'article L. 1121-1 du CSP qui définit le promoteur, entre autre, comme la personne qui vérifie que le financement de la recherche biomédicale est prévu.

Comme pour les ATU et les RTU, il est intéressant de constater que le mécanisme des essais cliniques est doté de dispositions prévoyant une prise en charge financière, permettant ainsi aux personnes se prêtant à la recherche biomédicale de pouvoir réellement bénéficier d'un accès précoce aux médicaments, même si l'objectif fondamental de la réalisation d'un essai clinique est de tester un médicament expérimental.

---

<sup>58</sup> CSP, art. R. 1123-33.

<sup>59</sup> CSP, art. L. 1123-11.

### 1.1.3.5. Bilan chiffré

D'après le rapport d'activité de l'ANSM pour l'année 2014, le bilan chiffré des essais cliniques portant sur des médicaments est le suivant :

- **Nombre d'AEC délivrées : 821**

En termes de répartition en fonction des Direction Produits de l'ANSM, le bilan pour l'année 2014 est le suivant :

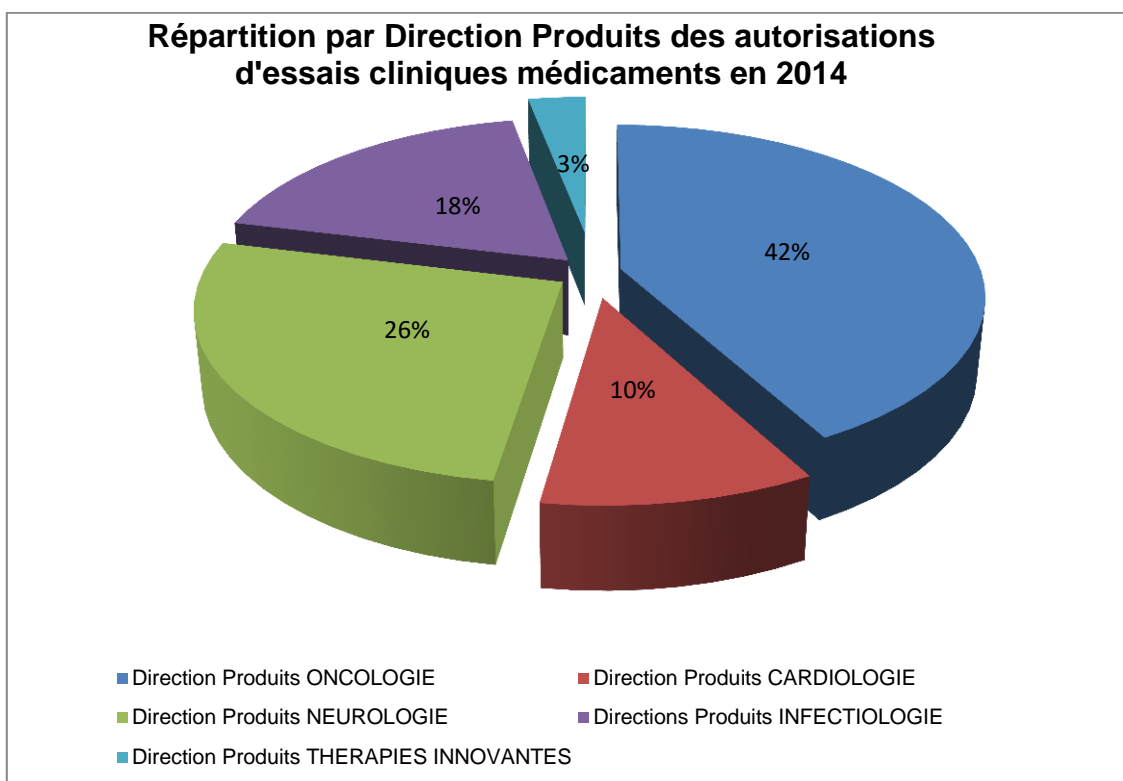


Figure 5 : Graphique représentant la répartition par Direction Produits des autorisations d'essais cliniques médicaments octroyées en 2014 (graphique réalisé à partir du rapport d'activité 2014 de l'ANSM).

On constate que c'est la Direction Produits oncologie qui délivre nettement le plus d'AEC, suivie par la Direction Produits neurologie et la Direction Produits infectiologie.

Il est également intéressant de constater l'évolution du nombre d'AEC (uniquement concernant des médicaments) octroyées au cours des cinq dernières années, entre 2010 et 2014 inclus :

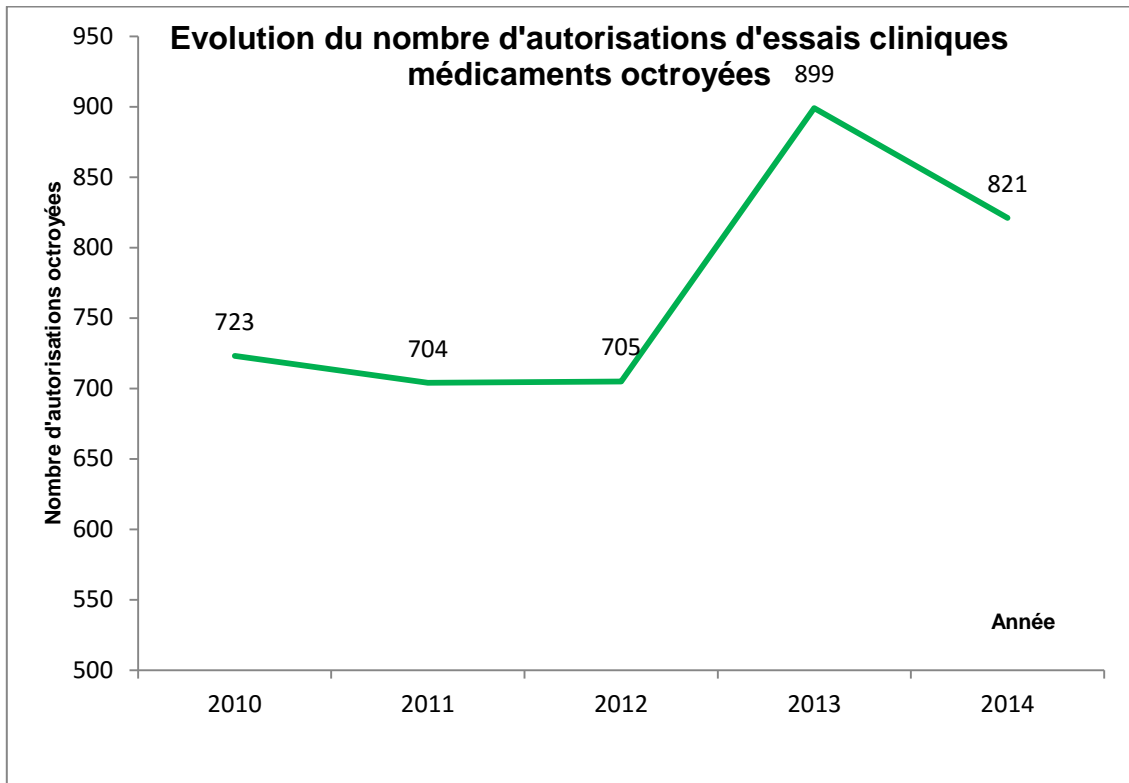


Figure 6 : Graphique représentant l'évolution du nombre d'autorisations d'essais cliniques médicaments octroyées de 2010 à 2014 (graphique réalisé à partir du rapport d'activité 2014 de l'ANSM).

On constate entre 2010 et 2012 inclus une diminution du nombre d'AEC octroyées portant sur des médicaments (avec une quasi-stabilisation entre 2011 et 2012). L'année 2013 est marquée par un pic d'AEC octroyées, avant une diminution à nouveau en 2014. Cependant, il apparaît sur ces deux dernières années qu'un nombre plus important d'AEC soit délivré en comparaison à la période 2010-2012 inclus.



## 1.2. Mécanismes réglementaires européens

L'étude des mécanismes réglementaires d'accès précoce propres à la France (1.1.) nous a permis de détailler trois outils réglementaires permettant tous un accès précoce aux médicaments avec cependant des objectifs respectifs différents.

En effet, les ATU ont pour objectif d'autoriser et d'encadrer l'usage compassionnel. La RTU (à l'exception de la RTU dite « économique ») vise quant à elle à encadrer les prescriptions non conformes aux termes d'une AMM ou d'une ATU, tout en garantissant un suivi des patients traités. Enfin, les essais cliniques ont pour objectif de développer des connaissances exhaustives sur le médicament expérimental.

Etudions à présent les mécanismes réglementaires européens en abordant dans un premier temps l'AMM conditionnelle (1.2.1.). Nous développerons l'AMM sous circonstances exceptionnelles (1.2.2.), avant de traiter de l'usage compassionnel « européen » (1.2.3.). Enfin, étudions la procédure centralisée accélérée (1.2.4.).

### 1.2.1. Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle

Etudions dans un premier temps les principaux objectifs de l'Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle (AMMc) (1.2.1.1). Abordons ensuite les exigences requises (1.2.1.2.), avant de détailler les différentes obligations spécifiques à respecter pour l'octroi d'une AMMc (1.2.1.3.). Puis développons les raisons de basculer d'une AMMc à une AMM « classique » (1.2.1.4.), avant de réaliser un bilan chiffré (1.2.1.5.).

#### 1.2.1.1. Principaux objectifs

Le concept d'AMMc a été introduit en 2006 au niveau européen par le règlement (CE) N° 507/2006<sup>60</sup>. L'objectif de ce mécanisme réglementaire est de permettre un accès précoce à certaines catégories de médicaments afin de « **répondre aux besoins médicaux non satisfaits des patients et dans l'intérêt de la santé publique** »<sup>61</sup>.

L'article 2 de ce règlement établit la liste exhaustive des catégories de médicaments éligibles à une AMMc, article aux termes duquel seuls les médicaments à usage

---

<sup>60</sup> Règlement (CE) N° 507/2006 de la Commission du 29 mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, JOUE, 30 mars 2006.

<sup>61</sup> Paragraphe (2) du règlement précité. Précisons également que le paragraphe (2) de l'article 4 de ce règlement définit des « besoins médicaux non satisfaits » comme « *une affection pour laquelle il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement autorisée dans la Communauté ou, même si une telle méthode existe, pour laquelle le médicament concerné apportera un avantage thérapeutique majeur aux malades* ».

humain appartenant à l'une des catégories suivantes peuvent faire l'objet d'une AMMc :

- « *Les médicaments destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de **maladies invalidantes graves** ou de **maladies potentiellement mortelles*** ».
- « *Les médicaments destinés à être utilisés dans des **situations d'urgence** en réponse à des menaces pour la santé publique dûment reconnues soit par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) soit par la Communauté(...)* ».
- « *Les médicaments désignés comme **médicaments orphelins** (...)* ».

Il est important de préciser que ce mode d'accès précoce se limite aux seuls cas où, pour les catégories de médicaments précitées, « **seule la partie clinique du dossier de demande est moins complète** que ce qui est exigé normalement<sup>62</sup>. Le paragraphe (4) du règlement précise en outre que « *des données précliniques ou pharmaceutiques incomplètes ne doivent être acceptées que dans le cas de médicaments destinés à être utilisés dans des situations d'urgence en réponse à des menaces pour la santé publique* ».

Ainsi, à l'exception des médicaments utilisés dans des situations d'urgence, le recours à l'AMMc est impossible pour des médicaments ne justifiant pas d'une sécurité (correspondant aux données précliniques) et/ou d'une qualité (correspondant aux données pharmaceutiques) suffisante(s) au regard de ce qui est exigé normalement.

Le recours à l'AMMc, aux termes de l'article 3 du règlement, peut se faire :

- Soit **sur demande** de la part du futur titulaire de l'AMMc (dans l'hypothèse où l'AMMc est octroyée en fin de procédure). Dans ce cas, la demande est « *accompagnée des renseignements montrant que le médicament rentre dans le champ d'application (...) et satisfait aux exigences (...)* ».
- Soit **sur proposition** du « comité des médicaments à usage humain » de l'EMA<sup>63</sup>, après avoir consulté le futur titulaire.

La procédure d'AMMc est donc une « procédure centralisée »<sup>64</sup> d'accès précoce pour des médicaments innovants mais ne pouvant justifier, au moment de la

---

<sup>62</sup> L'exigence normale attendue s'entend conformément aux dispositions prévues dans la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001, notamment en son article 26, ainsi que dans le règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil.

<sup>63</sup> On parle couramment du *Committee for Medicinal Products for Human use* ou « CHMP », acronyme de la traduction anglaise du « comité des médicaments à usage humain ».

<sup>64</sup> Précisons ici qu'il ne s'agit pas d'une procédure centralisée au sens du règlement (CE) N° 726/2004 mais qu'il est possible de parler d'une procédure de type « centralisée » puisque c'est le CHMP de l'EMA qui est compétent en matière d'évaluation

demande d'AMMc, d'une efficacité suffisante. Il n'est en effet pas acceptable que le temps nécessaire à l'effort de recherche et de développement utile pour apporter la preuve de l'efficacité d'une innovation thérapeutique, selon les différents critères scientifiques et légaux fixés au niveau communautaire, retarde de façon non raisonnable l'accès à ces catégories de médicaments. Il n'est également pas plus acceptable de mettre sur le marché un médicament pouvant entraîner un risque supérieur aux bénéfices escomptés d'un accès précoce.

C'est pourquoi, l'octroi d'une AMMc est systématiquement subordonné au respect d'exigences et d'obligations spécifiques.

### 1.2.1.2. Exigences requises

L'article 4 du règlement (CE) N° 507/2006 dresse la liste de l'ensemble des exigences cumulatives requises pour l'octroi d'une AMMc :

- « *Le rapport bénéfice/risque **est** positif* ».
- « *Il est probable que le demandeur pourra fournir par la suite les données cliniques détaillées* ».
- « *Le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits* ».
- « *Les bénéfices pour la santé publique découlant de la disponibilité immédiate du médicament concerné sur le marché l'emportent sur le risque inhérent au fait que des données supplémentaires sont encore requises* ».

L'EMA détaille dans ses lignes directrices concernant les aspects scientifiques et les dispositions pratiques la façon dont l'ensemble de ces exigences requises doivent être satisfaites<sup>65</sup>.

Ainsi, le rapport bénéfice/risque positif doit être démontré par des données scientifiques robustes, provenant d'essais cliniques randomisés, aux *designs* adaptés à la revendication de la future AMMc. La probabilité de fournir par la suite

---

des AMMc, autorisations s'appliquant à toute la Communauté. Par ailleurs, cette procédure ne pourra pas s'appliquer ultérieurement pour toute future demande d'extension d'indication de l'AMMc « de base ».

<sup>65</sup> Lignes directrices concernant les aspects scientifiques et les dispositions pratiques nécessaires pour la mise en œuvre du règlement (CE) N° 507/2006 de la Commission relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, EMEA, 5 dec. 2006.

Précisons ici qu'une nouvelle version de ces lignes directrices a été élaborée par l'EMA et publiée le 25 fév. 2016, après l'analyse des commentaires reçus pendant la phase de consultation publique. Les principales modifications concernent une meilleure explication des justifications nécessaires pour prouver les bénéfices pour la santé publique, une explication plus détaillée des éléments de justification de la sévérité d'une maladie invalidante grave ou potentiellement mortelle, la reconnaissance que certaines données cliniques compréhensibles ne peuvent pas être immédiatement disponibles au moment de la demande initiale, l'incitation à un dialogue précoce avec l'EMA et l'optimisation des délais d'évaluation du CHMP par le recours à la procédure accélérée. La date d'entrée en vigueur de ces nouvelles lignes directrices est le 1<sup>er</sup> juin 2016.

les données cliniques détaillées doit être évaluée en amont, en particulier par le biais d'avis scientifiques évaluant globalement la faisabilité des plans de développement, ainsi qu'en vérifiant au fur et à mesure la disponibilité et la cohérence de données cliniques plus matures. Par ailleurs, le demandeur doit justifier par des données quantitatives (du type données épidémiologiques) qu'un besoin médical n'est pas satisfait et doit également évaluer l'impact sur la santé publique de la mise à disposition immédiate de l'innovation thérapeutique, tout en quantifiant le risque inhérent dû à l'absence de données complètes.

Précisons que les médicaments destinés à être utilisés dans des situations d'urgence ne doivent respecter que la première et la dernière exigence précitées, également en cas de données précliniques ou pharmaceutiques incomplètes.

Il est intéressant de constater que malgré des données cliniques incomplètes, le bénéfice/risque doit être jugé positif (un médicament au bénéfice/risque supposé négatif ne peut, en principe, pas faire l'objet d'une AMMc), ce qui laisse penser que ce mode d'accès précoce s'adresse aux médicaments proposant une innovation thérapeutique majeure à bénéfice thérapeutique important déjà démontré par des données cliniques partielles.

### **1.2.1.3. Obligations spécifiques à l'Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle.**

En complément des exigences requises pour l'octroi d'une AMMc, le règlement (CE) N° 507/2006 prévoit à l'article 5 des obligations spécifiques cumulatives que le futur titulaire d'une AMMc doit s'engager à respecter.

Ce dernier doit en particulier **confirmer par la suite que le rapport bénéfice/risque est positif**. Pour ce faire, le titulaire est tenu « *d'achever les études en cours ou d'en mener de nouvelles* ». Il a également l'obligation de s'engager à **fournir l'ensemble des données cliniques complètes** concernant la sécurité et l'efficacité du médicament.

Le tableau suivant donne un aperçu des différentes obligations spécifiques pouvant être imposées au demandeur, au cas par cas, en fonction du rationnel scientifique ayant conduit à l'octroi d'une AMMc<sup>66</sup> :

---

<sup>66</sup> Sophie Joubert ; *Accélération de l'accès à l'innovation pharmaceutique : Etat des lieux et perspectives* ; mémoire du diplôme d'études spécialisées de Pharmacie / thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie ; UFR des Sciences Pharmaceutiques et ingénierie de la santé d'Angers, 6 nov. 2015, internet (consulté le 6 jan. 2016) :

<http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20061382/2015PPHA5045/fichier/5045F.pdf>

## Obligations spécifiques pouvant être imposées en fonction du rationnel de l'AMMc

| Rationnel de l'AMM conditionnelle                                   | Obligations spécifiques  |
|---|--|
| Etude de phase II non comparative                                   | Etude de phase III comparative<br>Etude de tolérance<br>Résultats à long terme<br>Etude observationnelle                     |
| Méthodologie de l'étude non adaptée (objectifs ou population cible) | Etude de phase III sur une population spécifique<br>Etude de phase III avec un objectif spécifique<br>Résultats à long terme |
| Données insuffisantes   | Etude de phase III comparative<br>Etude observationnelle<br>Etude de pharmacocinétique/pharmacodynamie                       |
| Etude de phase III hors libellé de l'indication                     | Etude de phase III   |

Figure 7 : Tableau des diverses obligations spécifiques à respecter en fonction du rationnel de l'AMMc (extrait du document mentionné en note de bas de page N° 66)

Certaines obligations spécifiques peuvent en outre être imposées en matière de pharmacovigilance. Le paragraphe (11) du règlement prévoit qu' « *il importe qu'une pharmacovigilance renforcée soit instituée pour les médicaments ayant obtenu une AMMc* ». Dans tous les cas, l'article 9 prévoit l'obligation de réaliser des « *rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité* » (on parle couramment de *Periodic Safety Update Report* ou « PSUR », acronyme de la traduction anglaise d'un « rapport périodique actualisé relatif à la sécurité »), qui doivent être soumis sans délai sur demande, à l'EMA et aux Etats membres, ou « *au moins tous les six mois après l'octroi ou le renouvellement d'une AMMc* ».

Ajoutons que l'ensemble des obligations spécifiques, ainsi que les délais octroyés, doivent clairement être spécifiés dans l'AMMc (les informations doivent figurer dans le RCP avec précision de la date de renouvellement, ainsi que dans la notice) et que l'EMA « *rend publics les obligations spécifiques et le calendrier fixé pour leur exécution* ».

En cas de non-respect de ces obligations spécifiques, le titulaire de l'AMMc s'expose à des sanctions financières, dont les montants maximums sont fixés par la Commission, en vertu de l'article 84 paragraphe 3 du règlement (CE) N° 726/2004.

#### 1.2.1.4. De l'Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle à l'Autorisation de Mise sur le Marché « classique ».

L'AMMc n'a pas une durée illimitée dans le temps. La durée de validité telle que prévue par l'article 6 du règlement est d'un **an renouvelable**, sans précision toutefois quant aux nombres de renouvellements annuels pouvant être octroyés. La demande de renouvellement<sup>67</sup> doit par ailleurs être « *accompagnée d'un rapport intermédiaire sur le respect des obligations spécifiques* ». Le CHMP doit évaluer la confirmation du rapport bénéfice/risque favorable, au regard des diverses obligations spécifiques et du calendrier fixé pour leurs réalisations.

Le paragraphe (6) du règlement précise clairement que l'AMMc « **n'a pas vocation à rester conditionnelle indéfiniment** ». Une fois l'ensemble des données cliniques disponibles, il doit donc être possible de basculer d'une AMMc à une AMM « classique », donc non soumise à des obligations spécifiques.

Dans les faits, ce mécanisme réglementaire est la source de nombreuses critiques. En effet, il est parfois difficile dans certaines pathologies de respecter les diverses obligations spécifiques et les délais associés. Puisque l'AMMc a vocation à devenir une AMM « pleine et entière », le niveau de preuve clinique attendu *in fine* reste le même.

De plus, le délai moyen d'obtention d'une AMMc (délai entre la demande d'AMM et l'octroi de l'AMM) est paradoxalement bien souvent plus long que le délai moyen pour obtenir une AMM « classique » : il faut seize à vingt-quatre mois pour obtenir une AMMc, contre quatorze à quinze mois en moyenne pour une AMM « classique »<sup>68</sup>. Bien qu'il soit difficile de donner une explication précise à l'augmentation de ce délai, on peut néanmoins penser que l'augmentation du risque inhérent au fait que les données cliniques soient immatures entraîne des positions contradictoires entre les différents Etats Membres, à l'origine de nombreuses questions et arrêts des procédures (on parle couramment de « *clock-stop* »).

Il est également intéressant de constater que le délai moyen nécessaire pour passer d'une AMMc à une AMM sans obligation spécifique peut prendre plusieurs années, **parfois plus de sept ans et en moyenne quatre ans** pour les dix AMMc octroyées entre 2006 et 2010 et ayant basculé en AMM « classiques »<sup>69</sup>.

---

<sup>67</sup> Précisons ici que la demande de renouvellement doit être soumise à l'EMA au moins six mois avant l'expiration de l'AMMc.

<sup>68</sup> Eric Abadie, *L'accès précoce aux médicaments – Les mécanismes nationaux et européens : de l'autorisation à l'accès au marché*, soirée organisée par l'Association Française des Affaires Réglementaires et le Master professionnel AREIPS, 2 juillet 2015.

Sophie Joubert, *Accélération de l'accès à l'innovation pharmaceutique : Etat des lieux et perspectives* ; mémoire du diplôme d'études spécialisées de Pharmacie / thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, UFR des Sciences Pharmaceutiques et ingénierie de la santé d'Angers, 6 nov. 2015, internet (consulté le 6 jan. 2016) :

<http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20061382/2015PPHA5045/fichier/5045F.pdf>

<sup>69</sup> Michael Berntgen, *Early access tools: accelerated assessment and conditional marketing authorisation*, diapositive 7, EMA-EuropaBio Information Day, 15 oct. 2015, internet (consulté le 16 jan. 2016) :

Pour chacune de ces dix AMMc mentionnées ci-dessus, le graphique ci-dessous représente le temps nécessaire (en années) pour basculer en AMM « classique », une fois l'ensemble des obligations spécifiques complétées :

### Délais (en années) pour compléter l'ensemble des obligations spécifiques nécessaires pour l'obtention d'une AMM « classique »

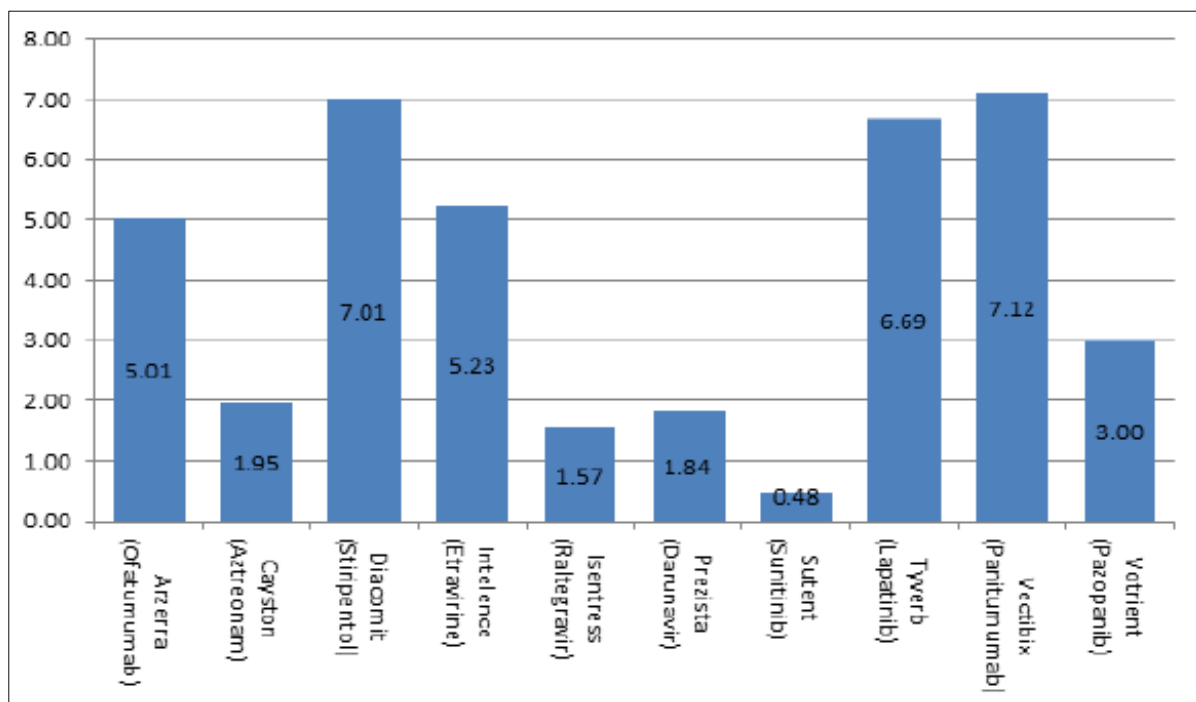


Figure 8 : Graphique représentant le nombre d'années nécessaires pour basculer d'une AMMc en une AMM « classique » pour les dix AMMc ayant complété l'ensemble de leurs obligations spécifiques (extrait du document mentionné en note de bas de page N°69 et N° 71)

Toutes les imperfections de ce mécanisme réglementaire laissent dire à M. Eric ABADIE, ancien Président du CHMP de juin 2007 à avril 2012, que l'AMMc est souvent considérée par les demandeurs comme « *un prix de consolation pour un dossier sub-optimal* »<sup>70</sup> et non pas comme un véritable mode d'accès précoce à une nouvelle innovation thérapeutique.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2015/11/WC500196321.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2015/11/WC500196321.pdf)

Voir également 1.2.1.5.

<sup>70</sup> Eric Abadie, *L'accès précoce aux médicaments – Les mécanismes nationaux et européens : de l'autorisation à l'accès au marché*, soirée organisée par l'Association Française des Affaires Réglementaires et le Master professionnel AREIPS, 2 juillet 2015.

### 1.2.1.5. Bilan chiffré

Depuis l'entrée en vigueur du règlement, de 2006 à 2015, seuls vingt-sept médicaments ont obtenu une AMMc. Ceci reflète le faible engouement pour ce mécanisme réglementaire.

Le graphique ci-dessous représente le nombre d'AMMc octroyées par année de 2006 à 2015<sup>71</sup> :

**Nombre d'AMMc octroyées par année de 2006 à 2015**

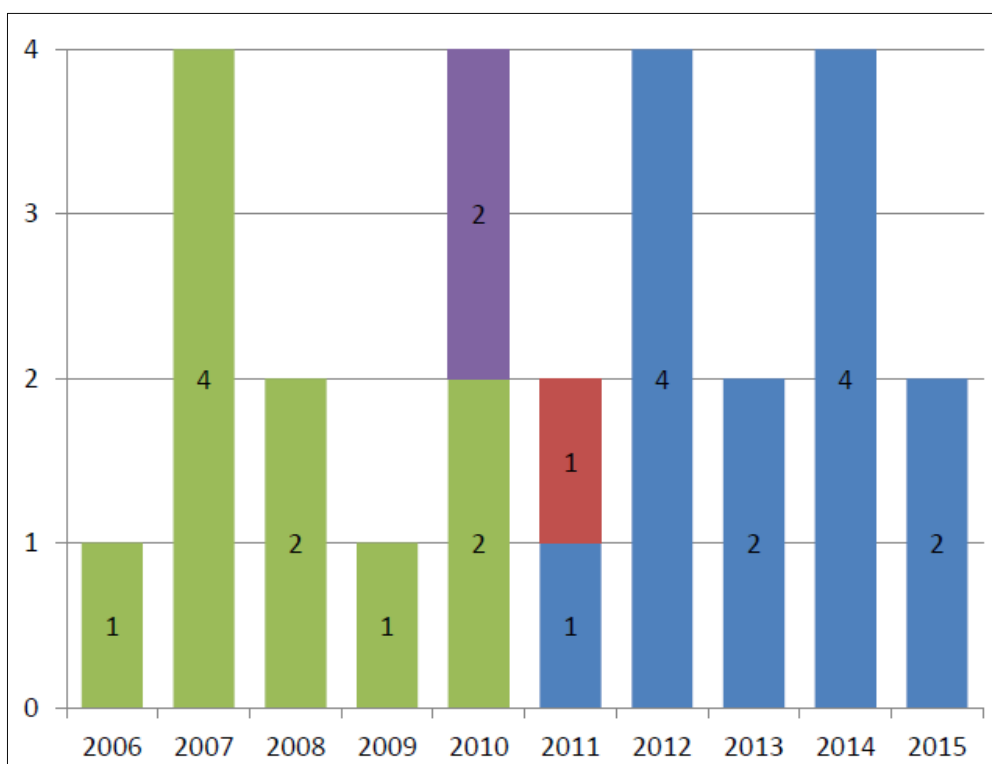


Figure 9 : Graphique représentant l'évolution du nombre d'AMMc octroyées de 2006 à 2015 (extrait du document mentionné en note de bas de page N°69 et N° 71)

On constate qu'en moyenne, seules deux à quatre AMMc sont octroyées chaque année. Deux AMMc octroyées en 2010 ont fait l'objet d'un retrait pour raison commerciale (en violet sur le graphique), dix AMMc ont « basculé » en des AMM « classiques » (c'est-à-dire sans obligation spécifique, indiquées en vert sur le graphique), une AMMc octroyée en 2011 n'est toujours pas devenue une AMM « classique » malgré les obligations spécifiques initialement prévues (indiquée en

<sup>71</sup> Michael Berntgen, *Early access tools: accelerated assessment and conditional marketing authorisation*, EMA-EuropaBio Information Day, 15 oct. 2015.

Précisons ici que pour l'année 2015, seules les AMMc octroyées jusque fin septembre 2015 sont indiquées sur le graphique. Une AMMc a été octroyée en décembre 2015 pour le Tagrisso® (osimertinib), soit en tout trois AMMc octroyées en 2015.



rouge sur le graphique) et enfin treize AMMc sont toujours associées à des obligations spécifiques en cours (indiquées en bleu sur le graphique).

En termes de répartition en fonction des aires thérapeutiques, le bilan de 2006 à 2015 est le suivant :

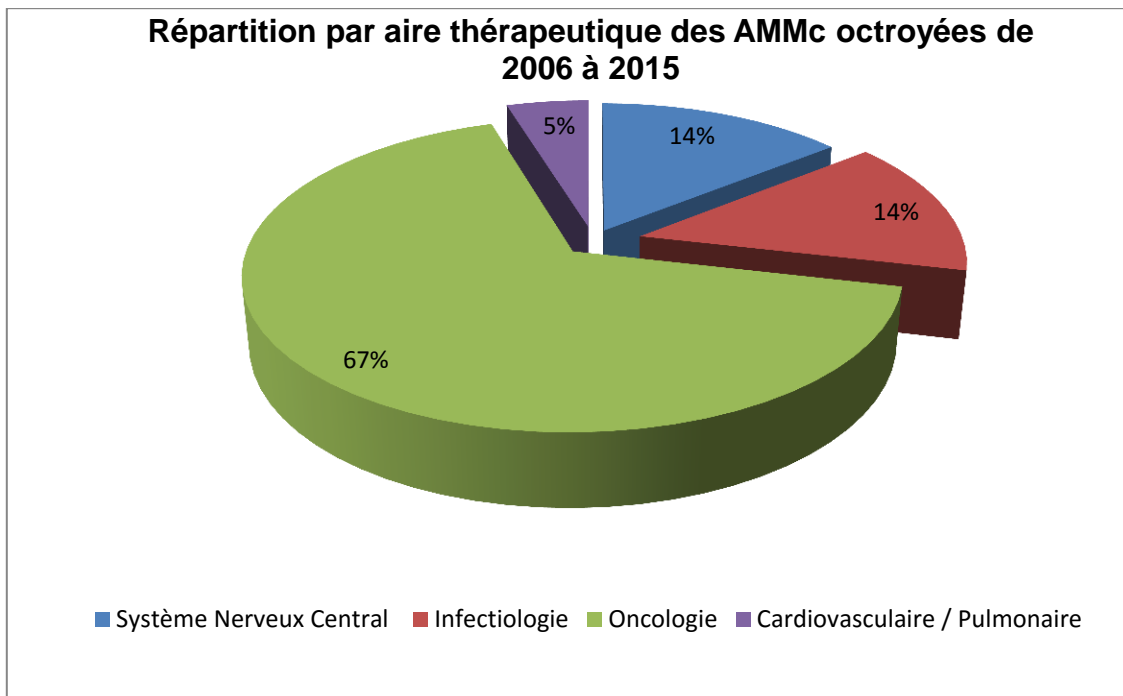


Figure 10 : Graphique représentant la répartition par aire thérapeutique des AMMc octroyées de 2006 à 2015 (graphique réalisé à partir des données issues du document mentionné en note de bas de page N° 65).

Sans surprise, on constate que l'oncologie représente la majeure partie des AMMc octroyées depuis 2006, aire thérapeutique pour laquelle de nombreux besoins médicaux sont encore non-satisfaits, avec un bénéfice notable pour la santé publique découlant notamment de la mise à disposition immédiate de l'innovation thérapeutique.

## 1.2.2. Autorisation de Mise sur le Marché sous circonstances exceptionnelles

Etudions dans un premier temps les principaux objectifs de l'Autorisation de Mise sur le Marché sous circonstances exceptionnelles (AMMe) (1.2.2.1.). Abordons ensuite les conditions requises (1.2.2.2.), avant de détailler les différentes obligations à respecter pour l'octroi d'une AMMe (1.2.2.3.). Puis effectuons une comparaison synthétique de l'AMMe à l'AMMc (1.2.2.4.), avant de réaliser un bilan chiffré (1.2.2.5.).

### 1.2.2.1. Principaux objectifs

Le concept d'AMMe a été introduit dès 2001 au niveau communautaire par l'article 22 la directive 2001/83/CE modifiée<sup>72</sup>. Cet article prévoit la possibilité d'octroyer dans des circonstances exceptionnelles une AMM si « *le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure, pour des raisons objectives et vérifiables, de fournir des **informations complètes sur l'efficacité et la sécurité** du médicament dans des conditions normales d'utilisation* ».

D'emblée, il est intéressant de constater que ce mode d'accès précoce ne se limite pas aux seuls cas où seule la partie clinique du dossier de demande est moins complète, à l'inverse de l'AMMc<sup>73</sup>. De même, aucune catégorie de médicaments éligibles à ce mécanisme réglementaire n'est établie, permettant ainsi une certaine souplesse quant aux innovations thérapeutiques pouvant faire l'objet d'une AMMe.

En revanche, tout comme pour la procédure d'AMMc, le CHMP étant compétent pour l'évaluation de la demande<sup>74</sup>, la procédure d'AMMe est une procédure de type « centralisée » d'accès précoce pour des médicaments innovants mais qui ne pourront jamais satisfaire l'exigence d'efficacité et de sécurité normalement attendue. Cette absence de données exhaustives quant à l'efficacité et à la sécurité du médicament ne doit cependant pas entraîner un risque supérieur aux bénéfices escomptés d'un accès précoce. C'est pourquoi, l'octroi d'une AMMe est systématiquement subordonné au respect de conditions et d'obligations spécifiques.

---

<sup>72</sup> Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO L, 28 nov. 2001.

Précisons ici que l'actuelle base légale de l'AMMe (utilisée notamment pour l'établissement des lignes directrices) est l'article 14(8) du règlement (CE) N° 726/2004 modifié, article issu de l'article 22 de la directive précitée et le reformulant.

<sup>73</sup> Voir 1.2.1.1.

<sup>74</sup> Lignes directrices concernant les procédures pour la délivrance d'une AMM sous circonstances exceptionnelles relevant de l'article 14(8) du règlement (CE) N° 726/2004, EMEA, 15 déc. 2005.

### 1.2.2.2. Conditions requises

Le paragraphe (6) de la partie II de l'annexe I de la directive 2001/83/CE dresse la liste des conditions alternatives requises pour l'octroi d'une AMMe :

- « *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* », ou
- « *l'état de l'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets* », ou
- « *des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements* ».

L'EMA détaille dans ses lignes directrices concernant les procédures pour l'octroi d'une AMMe la façon dont ces conditions doivent alternativement être satisfaites<sup>75</sup>.

Ainsi, l'incapacité à fournir des données compréhensibles d'efficacité et de sécurité du fait de la rareté des indications prévues doit être démontrée par le demandeur par des données épidémiologiques permettant « *de quantifier la rareté de la pathologie à travers le Monde et de quantifier la taille de la population (de patients) qui pourrait être disponible pour de telles études* ». Par ailleurs, ces lignes directrices précisent que le statut de **médicament orphelin**<sup>76</sup> « *n'est pas suffisant pour justifier l'incapacité à fournir des données compréhensibles d'efficacité et de sécurité* ».

L'incapacité à fournir des renseignements complets du fait de l'état d'avancement de la science doit quant à elle être démontrée par la description « *des connaissances scientifiques qui seraient requises pour la conduite de tels essais, la justification du manque de connaissances et que de telles connaissances ne peuvent raisonnablement pas être attendues pour être développées par le demandeur* ». Afin d'explicitier ces propos, les lignes directrices mentionnent la possibilité que des outils de diagnostic n'aient pas encore été développés pour l'étude de population de patients spécifiques (par exemple, des populations de patients présentant ou non certains marqueurs biologiques, ...).

Enfin, l'incapacité à recueillir des renseignements quant à l'efficacité et la sécurité du médicament pour des principes de déontologie médicale communément admis doit être démontrée par le demandeur par la description des principes d'éthique médicale appropriés, en justifiant l'acceptabilité de tels principes et leurs applications dans le cas de la demande. Par exemple, une décision d'un comité d'éthique ou de tout

---

<sup>75</sup> Lignes directrices concernant les procédures pour la délivrance d'une AMM sous circonstances exceptionnelles relevant de l'article 14(8) du règlement (CE) N° 726/2004, EMEA, 15 déc. 2005.

<sup>76</sup> Précisons qu'aux termes de l'article 3 paragraphe 1 a) du règlement (CE) N° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins, un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir, entre autre, qu'il est destiné à une affection « **ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté** ».

autre autorité de santé compétente à propos de la collecte de telles informations doit être jointe, si disponible.

Il est intéressant de constater que le recours à l'AMMe nécessite le respect d'au moins une des **conditions** précitées et détaillées ci-dessus, tandis que le recours à l'AMMc nécessite le respect de l'ensemble des **exigences** développées au 1.2.1.2.. Ceci montre que l'AMMe est utile pour des situations très spécifiques et de recours exceptionnel, s'apparentant avant tout à un mécanisme réglementaire flexible d'usage compassionnel, permettant par ailleurs un accès précoce à des médicaments qui ne pourront jamais satisfaire l'exigence normalement attendue.

Précisons également qu'aux termes de l'article 22 de la directive 2001/83/CE et des lignes directrices précitées que « *le maintien de l'AMM est lié à la **réévaluation annuelle de ces conditions*** ». La durée de validité d'une AMMe est de cinq ans, puis d'une durée illimitée une fois le renouvellement quinquennal accordé, sauf demande d'une nouvelle période additionnelle de validité de cinq années pour raisons de pharmacovigilance.

### **1.2.2.3. Obligations liées à l'Autorisation de Mise sur le Marché sous circonstances exceptionnelles.**

En complément des exigences requises pour l'octroi d'une AMMe, l'article 22 bis de la Directive 2001/83/CE modifiée, mentionne des obligations qui peuvent être imposées au titulaire de l'AMMe (il n'y a donc pas d'obligations explicites systématiquement imposables au titulaire, à l'inverse de l'AMMc).

Ainsi, il peut lui être imposé :

- « **d'effectuer une étude de sécurité post-autorisation** s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité posés par un médicament autorisé. (...)»,
- « **d'effectuer une étude d'efficacité post-autorisation** lorsque la compréhension de la maladie ou la méthodologie clinique indique que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative. (...) ».

De plus, le paragraphe (6) de la partie II de l'annexe I de la directive précitée détaille, en complément des obligations ci-dessus, des obligations spécifiques qui peuvent être imposées. Ces obligations spécifiques peuvent comprendre les suivantes :

- « *le demandeur doit mener à son terme un programme d'essais défini dans le délai fixé (...), dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice/risque* »,

- « le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier et, pour un médicament radiopharmaceutique, par une personne autorisée »,
- « la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, notamment désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question ».

De même que pour l'AMMc, en cas de non-respect de ces obligations, le titulaire de l'AMMe s'expose à des sanctions financières, dont les montants maximums sont fixés par la Commission, en vertu de l'article 84 paragraphe 3 du règlement (CE) N° 726/2004.

#### 1.2.2.4. Comparaison à l'Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle

Afin de saisir les différences fondamentales entre l'AMMc et l'AMMe, le tableau ci-dessous donne de façon synthétique un aperçu des principales différences entre ces deux modes d'accès précoces européens :

**Tableau synthétique des différences fondamentales entre l'AMMc et l'AMMe**

| <b>AMMc</b>  | <b>AMMe</b>   |
|--|---|
| Prévues par le règlement (CE) N° 507/2006, l'AMMc permet de <b>répondre aux besoins médicaux non satisfaits des patients et dans l'intérêt de la santé publique</b> , en permettant la mise sur le marché de médicaments où <b>seule la partie clinique est moins complète</b> . | Prévues par l'article 22 de la directive 2001/83/CE et l'article 14(8) du règlement (CE) N° 726/2004, l'AMMe permet la mise sur le marché de médicaments aux rapports bénéfice/risque supposés favorables pour lesquels <b>il est impossible de fournir des données complètes de sécurité et d'efficacité</b> . |

|  |  |
|--|--|
| <p>Seules certaines catégories de médicaments sont éligibles à ce mécanisme :</p> <p><b>les médicaments traitant des maladies invalidantes graves ou potentiellement mortelles, les médicaments utiles dans des situations d'urgence, les médicaments orphelins.</b></p>   | <p><b>Aucune catégorie spécifique</b> de médicaments éligibles à ce mode d'accès précoce n'est établie.</p>  |
| <p>Une liste d'<b>exigences cumulatives</b> est à respecter :</p> <p><b>le rapport bénéfice/risque est favorable,</b><br/> <b>le demandeur s'engage à fournir par la suite l'ensemble des données cliniques détaillées,</b><br/> <b>les besoins médicaux visés sont non satisfaits,</b><br/> <b>il existe un bénéfice pour la santé publique découlant de la mise sur le marché immédiate.</b></p> | <p>Une liste de conditions alternatives est établie :</p> <p><b>l'indication thérapeutique visée se présente trop rarement ou, l'état d'avancement de la science n'est pas suffisant ou, certains principes de déontologies médicales ne permettent pas de fournir des données complètes.</b></p>  |
| <p>Des obligations spécifiques à respecter sont imposées :</p> <p><b>confirmer par la suite que le rapport bénéfice/risque est positif,</b><br/> <b>s'engager à fournir l'ensemble des données cliniques complètes,</b><br/> <b>au besoin appliquer une pharmacovigilance renforcée.</b></p>   | <p>Des obligations <u>peuvent</u> être imposées :</p> <p><b>effectuer une étude de sécurité post-autorisation,</b><br/> <b>effectuer une étude d'efficacité post-autorisation.</b></p> <p>Certaines obligations spécifiques <u>peuvent</u> être imposées :</p> <p><b>mener un programme d'études spécifiques,</b><br/> <b>encadrer strictement la prescription et la délivrance,</b><br/> <b>prévoir une information explicite sur le caractère exceptionnel de l'AMM pour le patient et pour le prescripteur.</b></p> |

|   |  |
|---|--|
| <p>Une AMMc a une <b>durée de validité d'une année, renouvelable</b> (sans limitation, <i>a priori</i>, du nombre de renouvellements pouvant être octroyés). <b>Elle n'a pas vocation à rester indéfiniment illimitée</b> et doit pouvoir aboutir à une AMM "classique" une fois l'ensemble des obligations spécifiques respectées.</p> | <p>Une AMMe a une <b>durée de validité de cinq années, avec réévaluation annuelle du respect des conditions d'octroi</b>. A l'issue de cette période de cinq années, l'AMMe est renouvelée sans limitation de durée, sauf si pour des raisons de pharmacovigilance, une nouvelle période additionnelle de cinq années est appliquée. L'AMMe n'a donc, <i>a priori</i>, pas vocation à devenir une AMM "classique".</p> |
|---|--|

Figure 11 : Tableau synthétisant les différences fondamentales entre l'AMMc et l'AMMe.

### 1.2.2.5. Bilan chiffré

Il est intéressant de constater que le nombre d'AMMe octroyées de 2006 à 2015 est relativement faible : seulement une à sept AMMe par année, comme le montre le graphique ci-dessous<sup>77</sup> :

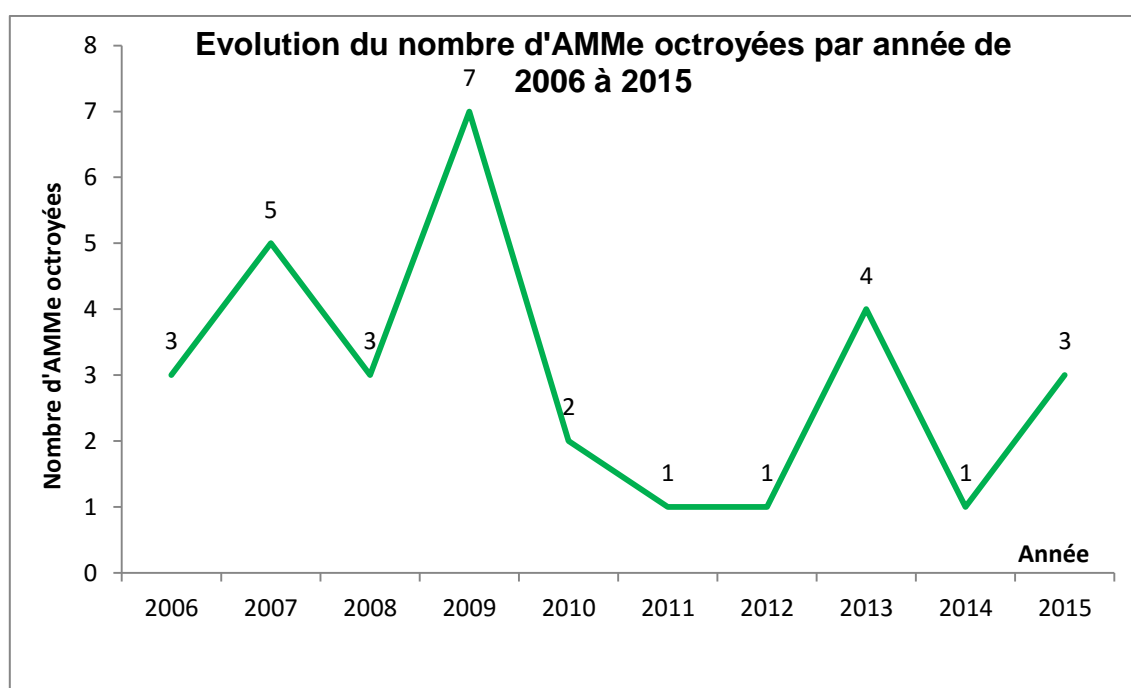


Figure 12 : Graphique représentant l'évolution du nombre d'AMMe octroyées de 2006 à 2015 (graphique réalisé à partir des données issues du document mentionné en note de bas de page N° 77)

<sup>77</sup> Alban Dhanani, *Different types of Marketing Authorisations in Centralised Procedures*, Master AREIPS, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille, oct. 2014.

Ceci reflète le recours exceptionnel à ce mode d'accès précoce qui est avant tout une possibilité d'octroyer une AMM pour des besoins médicaux tellement complexes et atypiques qu'il n'est raisonnablement jamais envisageable d'obtenir des informations complètes sur la sécurité et l'efficacité du médicament.

En termes de répartition en fonction des aires thérapeutiques, le bilan de 2006 à 2015 est le suivant :

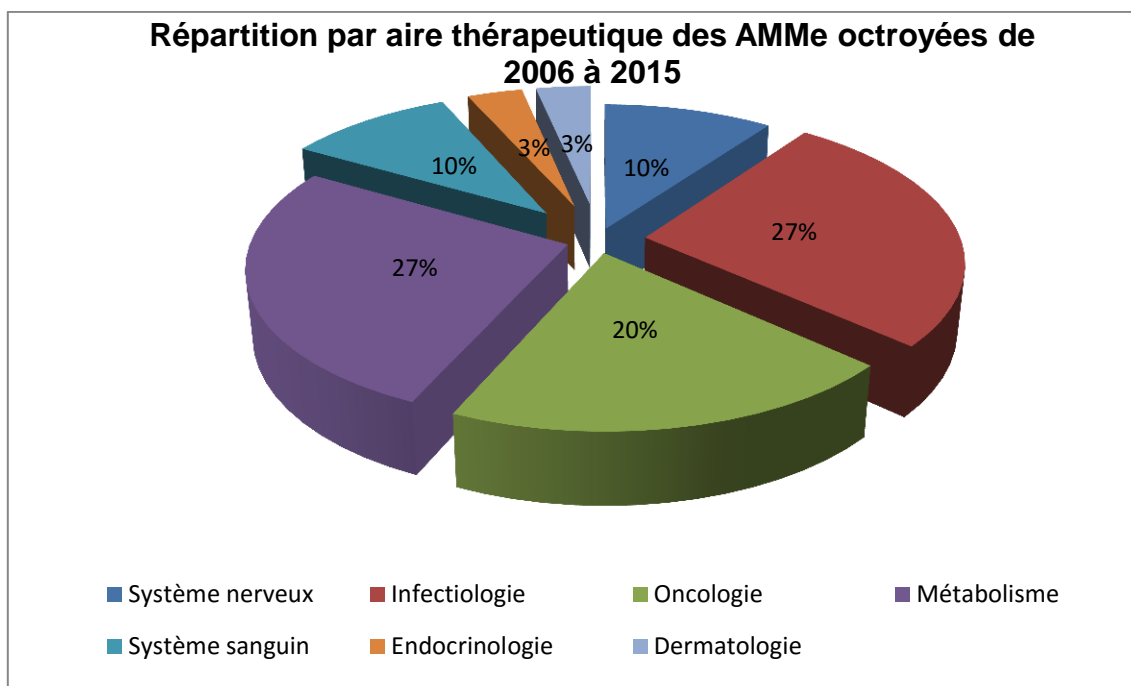


Figure 13 : Graphique représentant la répartition par aire thérapeutique des AMMe octroyées de 2006 à 2015 (graphique réalisé à partir des données issues du document mentionné en note de bas de page N° 77)

On constate que l'infectiologie (notamment avec les vaccins de 2009 contre le virus H5N1), le domaine du métabolisme et l'oncologie représentent la majeure partie des AMMe octroyées de 2006 à 2015. En effet, ces aires thérapeutiques regroupent bien souvent des pathologies trop rarement présentes et/ou pour lesquels l'état d'avancement de la science n'est pas suffisant.



### 1.2.3. Usage compassionnel européen

Etudions dans un premier temps les principaux objectifs de l'usage compassionnel européen (1.2.3.1.). Abordons ensuite son champ d'application (1.2.3.2.), avant de détailler le processus de notification et d'obtention d'un avis du CHMP (1.2.3.3.). Puis effectuons un bilan des procédures d'usage compassionnel européen mises en œuvre (1.2.3.4.).

#### 1.2.3.1. Principaux objectifs

Le concept d'usage compassionnel européen a été introduit en 2004 par l'article 83 du règlement (CE) N° 726/2004<sup>78</sup>.

Le préambule (33) du règlement précité mentionne qu' *« afin de répondre notamment aux attentes légitimes des patients et de tenir compte de l'évolution de plus en plus rapide de la science et des thérapies (...) il convient également de mettre en œuvre une **approche commune**, chaque fois que cela est possible, concernant **les critères et les conditions de l'usage compassionnel** de nouveaux médicaments prévus par les législations des Etats membres »*.

Ainsi, l'article 83 définit la notion d' « usage compassionnel » comme *« la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament(...) à un **groupe de patients** souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante **par un médicament autorisé** »*. Le paragraphe (1) de ce même article précise que ces dispositions s'appliquent par dérogation à l'article 6 de la directive 2001/83/CE qui impose *« qu'aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un Etat membre sans qu'une AMM n'ait été délivrée (...) »*.

Les principaux objectifs de cette harmonisation européenne des critères et des conditions de l'usage compassionnel sont<sup>79</sup> :

- *« de faciliter et d'améliorer l'accès des patients dans l'Union Européenne aux programmes d'usage compassionnel,*
- *de favoriser une approche commune au regard des conditions d'utilisation, des conditions de distribution et des populations cibles de patients pour l'usage compassionnel de nouveaux médicaments non autorisés,*

---

<sup>78</sup> Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une agence européenne des médicaments, JO L, 30 avr. 2004.

<sup>79</sup> EMA, *Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of regulation (EC) N° 726/2004*, 19 juillet 2007.

- *d'améliorer la transparence entre Etats membres en termes de disponibilité de traitement ».*

### 1.2.3.2. Champ d'application

Les lignes directrices de l'EMA<sup>80</sup> définissent la liste des critères spécifiques cumulatifs qui devraient être respectés pour l'utilisation de l'article 83 du règlement (CE) N° 726/2004 :

- *« Le médicament est destiné à des patients souffrant de maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger ».*

Ceci doit être justifié par des données médicales objectives et quantifiables ou par des données épidémiologiques. Le caractère chronique ou grave doit être considéré en particulier au regard de la morbidité associée.

- *« Les patients ne peuvent pas être traités de façon satisfaisante par un médicament déjà autorisé dans l'Union Européenne ».*

Toutes les procédures d'octroi d'une AMM (procédure nationale, procédure de reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée et procédure centralisée) sont ici considérées pour la définition d'un « *médicament déjà autorisé dans l'Union Européenne* ».

- *« Le médicament est destiné à un groupe de patients ».*

Un « groupe de patient » peut être défini comme tout ensemble constitué de plus d'un patient bénéficiant d'un traitement spécifique. Cette notion exclue du champ d'application de l'article 83 tout programme d'usage compassionnel nominatif tel que les ATUn (voir 1.1.1.4.).

- *« Le médicament fait soit l'objet d'une demande d'AMM en procédure centralisée, soit est en cours d'essais cliniques ».*

Ce critère exclut donc tous les médicaments qui ne sont pas éligibles à la procédure centralisée (voir 1.2.4.), sauf si des essais cliniques sont en cours.

Ces mêmes lignes directrices définissent également la liste des critères qui excluent le recours à l'article 83 du règlement (CE) N° 726/2004 :

---

<sup>80</sup> Voir note de bas de page N° 79

- « *Le médicament n'est pas éligible à la procédure centralisée* ».
- « *Le programme d'usage compassionnel est nominatif* » (c'est-à-dire, destiné à un ensemble de patients nommément désignés).
- « *Le médicament est déjà autorisé par une AMM centralisée, même si les conditions d'utilisation proposées et la population cible diffèrent* »<sup>81</sup>.

Ce mécanisme réglementaire n'a donc pas vocation à se substituer aux programmes d'usage compassionnel propres à chaque Etat membre mais tend à définir une approche commune quant aux critères et aux conditions de mise en œuvre d'un usage compassionnel pour un médicament non autorisé dans l'Union Européenne.

Le recours à l'usage compassionnel relève donc encore et avant tout d'une approche nationale. On peut néanmoins considérer qu'il s'agit d'un mécanisme réglementaire européen d'accès précoce en ce sens qu'il permet l'harmonisation des programmes d'usage compassionnel d'un médicament.

### 1.2.3.3. Notification des Etats membres et avis du CHMP

Selon les lignes directrices de l'EMA, tout Etat membre mettant en œuvre au niveau national un programme d'usage compassionnel tel que défini par l'article 83 du règlement (CE) N° 726/2004 et respectant les critères spécifiques précités doit le notifier auprès de l'EMA.

Cette notification systématique ne correspond cependant pas à une demande d'autorisation mais l'Etat membre peut indiquer dans sa notification si l'opinion du CHMP pourrait représenter un intérêt. Précisons ici que dans l'hypothèse où plusieurs Etats membres notifient au CHMP la mise en œuvre d'un même programme d'usage compassionnel sans même demander un avis, le CHMP considère qu'un avis est nécessaire dans l'intérêt des patients, afin d'harmoniser les programmes. De plus, le titulaire des droits d'exploitation du médicament faisant l'objet d'un programme d'usage compassionnel n'a pas vocation à demander un avis du CHMP mais peut cependant informer le comité de la mise en œuvre d'un programme d'usage compassionnel dans un ou plusieurs Etats membres.

Tels que précités dans les principaux objectifs de ce mécanisme réglementaire, l'avis du CHMP peut porter sur **les conditions d'utilisation** (notamment toutes les informations scientifiques utiles pour les professionnels de santé), sur **les conditions de distribution** (en particulier, les conditions de prescription et de délivrance) et sur **les populations cibles de patients**, chaque Etat membre étant libre par la suite de suivre ces avis (bien que les lignes directrices encouragent

---

<sup>81</sup> Précisons ici qu'un médicament peut faire l'objet au niveau national d'un usage hors-AMM encadré pour des conditions d'utilisation et des populations cibles différentes de celles prévues par son AMM centralisée : c'est le cas de la RTU en France (voir 1.1.2.).

fortement à les suivre). Toute donnée de qualité, de sécurité et d'efficacité (de préférence, des données matures issues d'une étude de phase III randomisée) disponible doit être utilisée pour adopter ces avis. Par ailleurs, le comité met à jour régulièrement ces avis dès qu'un Etat membre le demande ou si de nouvelles données sont disponibles.

Le graphique ci-dessous représente de façon synthétique le rôle de chacune des parties prenantes au processus d'usage compassionnel européen :

### Processus de notification des Etats membres et avis du CHMP dans le cadre d'un usage compassionnel

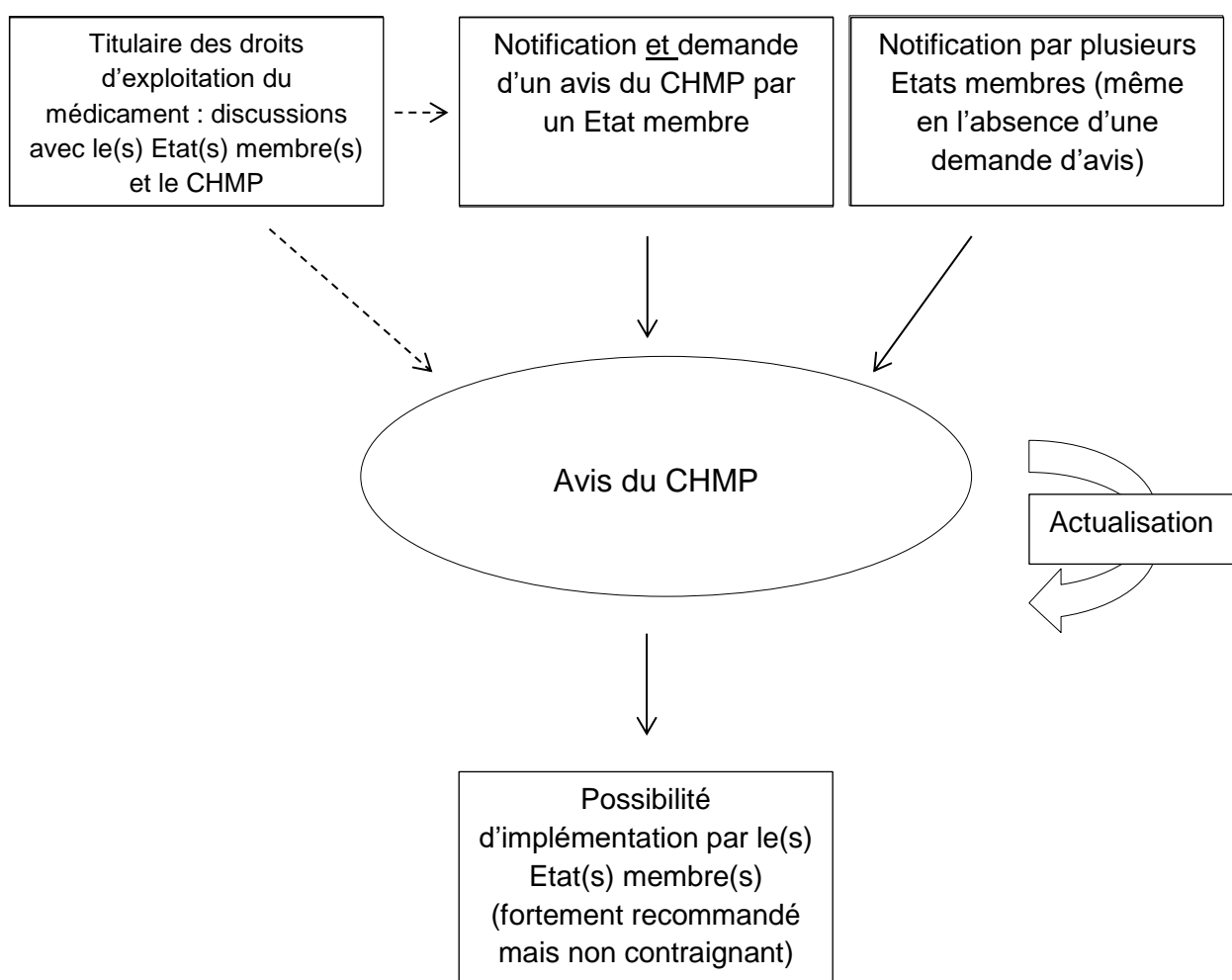


Figure 14 : Graphique représentant le processus de notification et d'obtention d'un avis du CHMP dans le cadre d'un usage compassionnel européen.

#### 1.2.3.4. Bilan

Les demandes d'avis du CHMP sont rares, montrant le peu de volonté des Etats membres à harmoniser leurs programmes d'usages compassionnels respectifs.

En 2010, deux médicaments ont fait l'objet d'un article 83 du règlement (CE) N° 726/2004, dans le contexte particulier de la crainte d'une pandémie grippale par le virus dit « de la grippe A » ou « H5N1 »<sup>82</sup> :

- Le Tamiflu IV® (oseltamivir phosphate), demande introduite par la Finlande.
- L' IV Zanamivir® (zanamivir), demande introduite par la Suède.

En 2013, deux médicaments ont également fait l'objet d'un usage compassionnel européen, suite à la confirmation clinique de l'efficacité remarquable (par rapport aux références thérapeutiques de l'époque) de nouvelles molécules disponibles pour le traitement d'hépatites consécutives à l'infection par certains génotypes du virus de l'hépatite C :

- Sofosbuvir Gilead (sofosbuvir), demande introduite par la Suède.
- Daclatasvir (daclatasvir), demande également introduite par la Suède.

Enfin, en 2014, une association fixe a fait l'objet d'un usage compassionnel européen, également pour le traitement d'hépatites consécutives à l'infection par certains génotypes du virus de l'hépatite C :

- Ledipasvir / Sofosbuvir (ledipasvir, sofosbuvir), demande introduite par l'Irlande.

Depuis l'entrée en vigueur du règlement (CE) N° 726/2004, seuls cinq médicaments faisant l'objet nationalement d'un usage compassionnel ont donc fait l'objet d'une tentative d'harmonisation de ces programmes par le biais de l'article 83.

Au-delà des considérations médico-économiques quant à la prise en charge, au niveau national, de l'usage compassionnel, le caractère non contraignant de la demande d'un avis auprès du CHMP, ainsi que le caractère non contraignant de l'implémentation de ces avis au niveau national, expliquent l'inefficacité de ce mode d'accès précoce qui, pourtant, permettrait vraisemblablement un accès plus rapide et équitable à de nouvelles options thérapeutiques, par une standardisation européenne de l'usage compassionnel.

---

<sup>82</sup> EMA, *Compassionate use*, internet (consulté le 26 jan. 2016) :

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000293.jsp&mid=WC0b01ac058007e691](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&mid=WC0b01ac058007e691)

Précisons que l'EMA tient à la disposition du public sur son site internet, pour chaque médicament, l'avis le plus à jour concernant les conditions d'utilisation, de distribution et les populations cibles, ainsi qu'un résumé de la procédure d'usage compassionnel selon l'article 83 du règlement (CE) N° 726/2004.

## 1.2.4. Procédure centralisée accélérée

Etudions dans un premier temps les principaux objectifs de la procédure centralisée accélérée (1.2.4.1.). Abordons ensuite son champ d'application (1.2.4.2.), avant de détailler son déroulement (1.2.4.3.). Nous effectuerons enfin un bilan chiffré des procédures centralisées accélérées mises en œuvre (1.2.4.4.).

### 1.2.4.1. Principaux objectifs

La procédure centralisée accélérée est prévue par l'article 14 paragraphe (9) du règlement (CE) N° 726/2004.

Cet article dispose que « *si la demande concerne la mise sur le marché de médicaments à usage humain présentant **un intérêt majeur du point de vue de la santé publique** et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique, le demandeur peut solliciter une **procédure d'évaluation accélérée** (...)* ».

Aux termes de l'article 6 paragraphe 3 du règlement précité, dans le cas d'une procédure centralisée (non accélérée), l'EMA doit veiller à ce que l'avis du CHMP soit rendu « *dans un délai de **210 jours** suivant la réception d'une demande valide* » (étant exclues les périodes d'arrêts de l'horloge dites « clock stop »). Dans le cas de l'évaluation centralisée accélérée, le délai prévu de 210 jours est ramené à **150 jours**.

D'emblée, il est important de préciser que cette réduction du temps d'évaluation nécessaire est un objectif à atteindre. Dans les faits, les délais d'évaluation, y compris en procédure accélérée, sont plus importants.

### 1.2.4.2. Champ d'application

L'usage de ce mécanisme réglementaire n'est avant tout possible que pour les médicaments éligibles à la procédure centralisée. Rappelons ici qu'aucun médicament suivant ne peut être mis sur le marché sans qu'une AMM communautaire n'ait été délivrée<sup>83</sup> :

- Médicament issu de l'un des procédés biotechnologiques listés à l'annexe du règlement (CE) N° 726/2004.
- Médicament de thérapie innovante (tel que défini à l'article 2 du règlement (CE) N° 1394/2007).

---

<sup>83</sup> Art. 3 paragraphe (1) et annexe du règlement (CE) N° 726/2004.

- Médicament contenant une nouvelle substance active dont l'indication thérapeutique est le traitement de l'une des affections suivantes : SIDA, cancer, maladie neurodégénérative, diabète, maladie auto-immune et autres dysfonctionnements immunitaires, maladies virales.
- Médicament orphelin tel que défini par le règlement (CE) N° 141/2000.

Par ailleurs, l'article 3 paragraphe (2) du règlement (CE) N° 726/2004 prévoit que tout médicament n'appartenant pas à l'une des catégories précitées peut néanmoins être éligible à la procédure centralisée si :

- « *ce médicament contient **une nouvelle substance active** qui n'était pas autorisée par la Communauté* » ou,
- « *le demandeur démontre que ce médicament présente une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique, ou que la délivrance d'une AMM présente pour les patients (...) **un intérêt au niveau communautaire*** »

L'article 3 paragraphe (3) du même règlement prévoit également qu' « *un médicament générique d'un médicament de référence autorisé par la Communauté* » peut faire l'objet d'une procédure centralisée.

Tel que mentionné au 1.2.4.1., les médicaments éligibles à la procédure centralisée doivent également justifier d'un « **intérêt majeur du point de vue de la santé publique** ».

Les lignes directrices de l'EMA<sup>84</sup> précisent que le demandeur d'une évaluation accélérée doit en particulier pouvoir justifier de cet intérêt majeur d'un point de vue de l'innovation thérapeutique, en détaillant les éléments suivants :

- Les besoins médicaux non satisfaits et la disponibilité des méthodes de prévention, de diagnostic ou de traitement.
- Les raisons pour lesquelles il est prévu que le médicament ait un impact majeur sur la pratique médicale, sa principale valeur ajoutée et/ou la façon dont il répond à ces besoins médicaux.
- Les principales données disponibles sur lesquelles le demandeur se base pour justifier la revendication d' « *intérêt majeur pour la santé publique* ».

---

<sup>84</sup> Lignes directrices concernant la procédure pour l'évaluation accélérée conformément à l'article 14(9) du règlement (CE) N° 726/2004, EMEA, 17 juillet 2006.

Précisons ici qu'une nouvelle version de ces lignes directrices a été élaborée et publiée le 25 fév. 2016 par l'EMA après l'analyse des commentaires reçus pendant la phase de consultation publique. Les principales modifications apportent des détails plus précis pour la justification de « l'intérêt majeur du point de vue de la santé publique » et la reconnaissance que dans certaines situations, des données cliniques compréhensibles ne peuvent pas être immédiatement disponibles, en particulier dans le cas d'une évaluation accélérée pour une AMMc. De plus, cette nouvelle version renforce l'importance du recours à un dialogue précoce avec l'EMA et modifie le calendrier d'évaluation accélérée afin d'optimiser le délai de 150 jours pour obtenir l'avis du CHMP (voir 1.2.4.3.). La date d'entrée en vigueur de ces nouvelles lignes directrices est le 1<sup>er</sup> juin 2016.

Il est cependant important de mentionner que l'octroi d'une évaluation accélérée peut, **à tout moment lors de la procédure d'évaluation**, être réévalué. Les lignes directrices précitées (qu'il s'agisse de la première version ou de la nouvelle version) établissent une liste non-exhaustive des situations pouvant amener le CHMP à reconsidérer sa position :

- « *Des objections majeures ont été identifiées et ne peuvent pas être traitées avec un calendrier accéléré* ».
- « *Lorsqu'un clock-stop supérieur à un mois est demandé par le futur titulaire de l'AMM pour la préparation de l'explication orale* ».
- « *En cas de besoin identifié par la suite de réaliser des inspections du type Good Manufacturing Practices (GMP) ou des inspections du type Good Clinical Practices (GCP)* ».
- « *En cas de tendance de vote négatif à la suite de l'explication orale* ».

Le CHMP peut alors décider de poursuivre l'évaluation selon le calendrier classique, c'est-à-dire veiller à rendre un avis « *dans un délai de **210 jours** suivant la réception d'une demande valide* ».

### **1.2.4.3. Déroulement de la procédure**

Afin d'illustrer nos propos, étudions de façon synthétique le déroulement de la procédure centralisée accélérée tel que prévu par les lignes directrices dans la première version du 17 juillet 2006 et dans la nouvelle version du 25 février 2016 :

#### **Représentation synthétique de la procédure centralisée accélérée (première version des lignes directrices)**

##### **Phase de pré-soumission**

*Jour - 120 :* Notification à l'EMA de l'intention de demander une évaluation centralisée accélérée.

*Jour - 30 à J-10 :* Soumission de la demande de procédure d'évaluation centralisée accélérée.



*Jour -20 à jour 0* : Réunion plénière du CHMP et conclusion définitive quant à l'octroi d'une évaluation accélérée.



**« Première phase » d'évaluation en procédure centralisée accélérée**

*Jour 1* : Démarrage de la procédure.

*Jour 80* : Rapports d'évaluation des rapporteurs.

*Jour 120* : Avis du CHMP (positif ou négatif) ou adoption d'une liste de questions et *clock-stop* jusqu'à soumission des réponses (un mois).



**« Deuxième phase » d'évaluation en procédure centralisée accélérée**

*Jour 121 à jour 150* : Redémarrage de la procédure et explication orale.

Finalisation de l'avis du CHMP.

*Figure 15 : Illustration synthétique de la procédure centralisée accélérée (réalisée à partir de la première version des lignes directrices concernant la procédure pour l'évaluation accélérée)*

Il est intéressant de mentionner que le *clock-stop* prévu en cas d'adoption d'une liste de questions (sur demande et justification du titulaire) est de un mois seulement, au lieu de trois mois (avec possibilité d'extension jusqu'à trois mois supplémentaires sur demande et justification du futur titulaire) selon le calendrier d'évaluation « non-accelérée ». De même, la « deuxième phase » d'évaluation en procédure centralisée accélérée est plus courte (trente jours au lieu de quatre-vingt-dix jours pour le calendrier d'évaluation « non-accelérée »).

## Représentation synthétique de la procédure centralisée accélérée (nouvelle version des lignes directrices)

### Phase de pré-soumission

*6 à 7 mois avant :* Notification à l'EMA de l'intention de demander une évaluation centralisée accélérée.

Réunions de pré-soumission avec les rapporteurs désignés et l'EMA (phase de dialogue précoce).

*2 à 3 mois avant :* Soumission de la demande de procédure d'évaluation centralisée accélérée.

Réunion plénière du CHMP et conclusion définitive quant à l'octroi d'une évaluation accélérée.



### « Première phase » d'évaluation en procédure centralisée accélérée

*Jour 1 :* Démarrage de la procédure.

*Jour 90 :* Possibilité d'avis positif du CHMP ou adoption d'une liste de questions et *clock-stop* (*un mois par défaut*) jusqu'à soumission des réponses avec possibilité d'explication orale si nécessaire.



### « Deuxième phase » d'évaluation en procédure centralisée accélérée

*Jour 91 :* Redémarrage de la procédure.

*Jour 120 :* Possibilité d'avis positif du CHMP ou adoption d'une liste de questions avec possibilité d'explication orale si nécessaire.

## Pas de nouveau *clock-stop*.

*Jour 121 :* Soumission des réponses écrites et démarrage de la « troisième phase » d'évaluation.



### «Troisième phase » d'évaluation en procédure centralisée accélérée

*Jour 150 :* Avis du CHMP (positif ou négatif).

*Figure 16 : Illustration synthétique de la procédure centralisée accélérée (réalisée à partir de la nouvelle version des lignes directrices concernant la procédure pour l'évaluation accélérée)*

Il est intéressant de constater que dans cette nouvelle version des lignes directrices, la phase de pré-soumission est beaucoup plus précoce, permettant ainsi un dialogue et une meilleure collaboration avec l'EMA en amont de la soumission de la demande. De plus, le nouveau schéma d'évaluation est basé sur trois phases successives et spécifiques de 90 jours / 30 jours / 30 jours (au lieu de deux phases successives : l'une de 120 jours communs à la procédure « non-accelérée », l'autre de 30 jours spécifiques à la procédure accélérée), permettant une meilleure optimisation des délais d'évaluation en 150 jours.

#### 1.2.4.4. Bilan chiffré

Il est intéressant de constater une augmentation du nombre de demandes de procédures accélérées depuis 2013, en particulier suite à la disponibilité de nouvelles molécules pour le traitement d'hépatites consécutives à l'infection par certains génotypes du virus de l'hépatite C, ainsi que le développement de nouvelles molécules en oncologie. De même, le taux d'acceptation du recours à la procédure accélérée a lui aussi augmenté pour atteindre près de 75% en 2015<sup>85</sup>.

<sup>85</sup> Précisons que pour le dernier trimestre 2015, sept demandes de recours à la procédure accélérée ont été reçues. Quatre d'entre-elles ont été acceptées, portant le nombre total de requêtes acceptées à dix-sept pour vingt-trois demandes reçues en 2015.

## Nombre de demandes de procédures accélérées et taux d'acceptation correspondant de 2006 à 2015

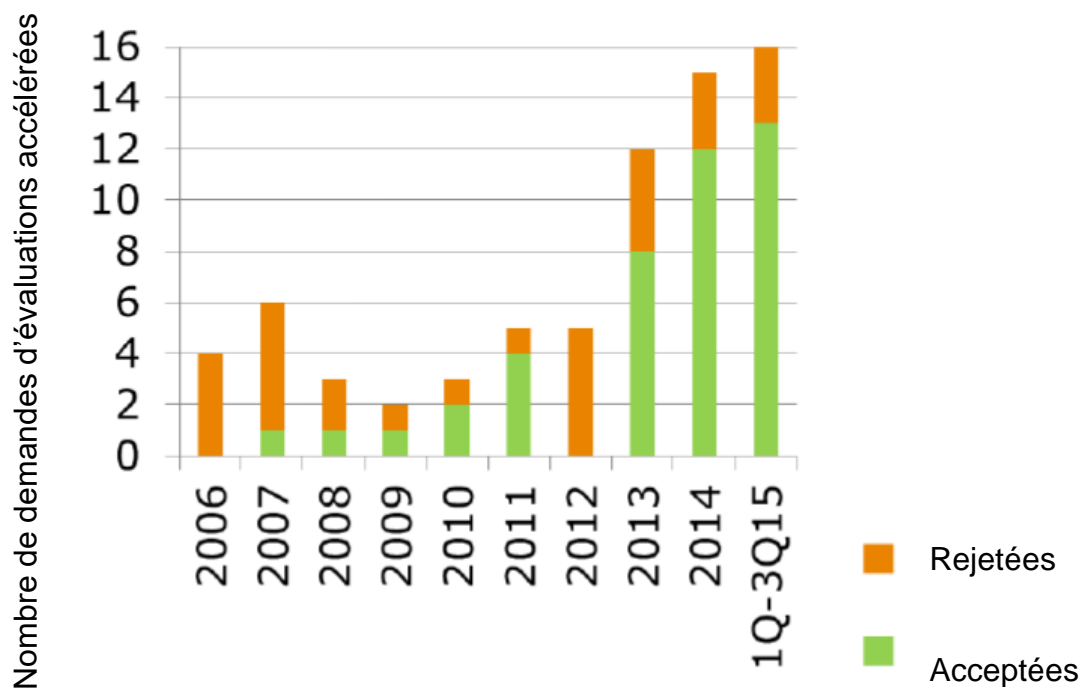


Figure 17 : Graphique représentant l'évolution du nombre de demandes d'évaluations accélérées et le taux d'acceptation correspondant de 2006 au troisième trimestre 2015 (extrait du document mentionné en note de bas de page N°69 et N° 71)

## Partie 2

-

### ***ADAPTIVE LICENSING / ADAPTIVE PATHWAYS***

Après l'étude des modes d'accès précoces en Europe (**Partie 1**), étudions à présent dans cette seconde partie le contexte du projet pilote de l'EMA *Adaptive Licensing / Adaptive Pathways* (**2.1.**). Dans un second temps, abordons les principes scientifiques et réglementaires fondamentaux du concept afin de mettre en évidence la place de ce mécanisme dans les stratégies d'accès précoces en Europe (**2.2.**).

## 2.1. Contexte du projet pilote de l'EMA

Nous étudierons tout d'abord l'origine de ce projet pilote (2.1.1.) avant d'aborder les définitions et terminologies spécifiques du concept *Adaptive Licensing* (2.1.2.) et de traiter de l'influence historique des *Regulatory Sciences* (2.1.3.). Nous précisons ensuite le champ d'application de ce projet (2.1.4.) avant d'aborder les raisons ayant conduit l'EMA à utiliser actuellement le terme *Adaptive Pathways* (2.1.5.).

### 2.1.1. Origine du projet pilote

Le 19 mars 2014, le projet pilote *Adaptive Licensing* (AL) est lancé à l'initiative de l'EMA<sup>86</sup>. Le dispositif ayant vocation à favoriser les interactions précoces entre toutes les parties-prenantes de la mise sur le marché, l'agence invite l'industrie pharmaceutique à soumettre des candidats-médicaments dans leurs premières phases de développement. L'objectif est d'améliorer et d'accélérer la mise à disposition de traitements sûrs, efficaces et de qualité pour des besoins thérapeutiques non encore satisfaits.

Les raisons qui ont conduit au lancement de ce projet pilote sont nombreuses et englobent des problématiques scientifiques, réglementaires, économiques et de santé publique qui ont une conséquence sur l'accessibilité à l'innovation thérapeutique.

Il est tout d'abord apparu nécessaire de combler les nombreuses lacunes de l'AMMc<sup>87</sup>. En 2010, la feuille de route de l'EMA pour 2015<sup>88</sup> indiquait déjà la nécessité de réfléchir à de nouvelles approches pour les situations non couvertes par ce mécanisme réglementaire, notamment la mise à disposition de données cliniques suffisantes et compréhensibles lors de la demande d'AMMc.

De plus, ces dernières années ont été marquées par une complexification croissante du développement des médicaments dans un cadre réglementaire de plus en plus dense. Les contraintes économiques sont également venues renforcer l'exigence en

---

<sup>86</sup> EMA, *Pilot project on Adaptive Licensing* (EMA/254350/2012), Senior Medical Officer, 19 Mars 2014, internet (consulté le 28 janv. 2016).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf)

<sup>87</sup> Voir 1.2.1.

<sup>88</sup> EMA, *Road Map to 2015 – The European Medicines Agency's contribution to medicines, science and health*, 16 déc. 2010.

matière de preuve à apporter quant aux bénéfices des technologies de santé développées. De très nombreux sujets font encore l'objet de discussions, tant scientifiques que réglementaires. Sans vouloir dresser ici la liste exhaustive des thématiques concernées, on peut néanmoins constater une volonté importante de réfléchir à de nouvelles approches pour les sujets suivants :

- Le *design* des essais cliniques.

Le choix des critères cliniques, la validation de (bio)marqueurs prédictifs et leurs utilisations, le recours aux *designs* adaptatifs<sup>89</sup>, la place de plus en plus importante de la pharmacogénomique dans la prédiction de la réponse au traitement... sont autant de sujets faisant l'objet de nombreux débats.

- L'accès précoce aux médicaments.

Les données cliniques précoces fournies sont-elles suffisantes pour octroyer une AMM ? Quel risque est-on prêt à prendre pour quel bénéfice lors d'un accès précoce ? Telles sont en particulier les questions qu'il convient de se poser.

- L'utilisation des données de vie réelle des médicaments.

Là encore de nombreuses interrogations émergent : Les données issues de la « vie réelle » du médicament ne seraient-elles pas de meilleure qualité que celles issues des essais cliniques ? Quelle place devons-nous donner à l'utilisation des « *Big Data* »<sup>90</sup> ?

- ...

Il est donc globalement apparu nécessaire pour l'EMA d'apporter de nouvelles approches scientifiques et réglementaires afin de favoriser dans son ensemble l'innovation thérapeutique, en trouvant le juste équilibre entre un accès précoce à cette innovation et un niveau d'information suffisant sur le produit en développement afin de garantir un rapport bénéfice/risque cohérent avec les besoins thérapeutiques.

---

<sup>89</sup> On entend par « *designs adaptatifs* », des protocoles d'essais cliniques donnant la possibilité de modifier certains paramètres au fur et à mesure des résultats obtenus lors des analyses intermédiaires, tout en garantissant une significativité des résultats malgré un risque potentiel de biais plus important. Ces changements, définis et autorisés à l'avance par les autorités réglementaires, peuvent par exemple concerner les critères d'éligibilité, les règles de randomisation, les traitements reçus, ... Le projet I-SPY (en particulier I-SPY 2) est un bon exemple de design adaptatif : <http://www.ispytrials.org/home>

<sup>90</sup> On entend par « *Big Data* » le recours au procédé qui consiste à traiter informatiquement de grandes quantités de données, en l'espèce dans le domaine de la santé, afin d'obtenir des informations statistiques, voire prédictives, des phénomènes étudiés.

La difficulté principale réside alors dans la recherche d'une synthèse entre les différentes partie-prenantes de l'accès à l'innovation thérapeutique, c'est-à-dire les organismes régulateurs, les organismes payeurs, l'industrie pharmaceutique et les professionnels de santé, sans oublier les patients dont l'implication dans le choix des traitements est de plus en plus importante. En effet, les intérêts respectifs et les critères pris en compte par chacun de ces acteurs peuvent apparaître contradictoires s'ils sont considérés individuellement mais sont potentiellement synergiques si un dialogue précoce et régulier est engagé.

Ce mouvement de fond est depuis longtemps soutenu par de nombreux scientifiques tel que Monsieur H-G. Eichler<sup>91</sup> et le *Massachusetts Institute of Technology (MIT)* qui, au travers de programmes de recherche tel que le *NEW Drug Development ParadIGms (NEWDIGS)*<sup>92</sup> proposent un changement complet de paradigme quant au développement et à la mise sur le marché des médicaments, en mettant notamment en avant le concept novateur d'AL.

### 2.1.2. Définitions et terminologies spécifiques du concept *Adaptive Licensing*

Dans l'annonce du lancement de son projet pilote, l'EMA définit globalement l'AL comme : « **une approche prospective, planifiée et adaptative pour la mise sur le marché des médicaments** »<sup>93</sup>.

Plus précisément, le processus d'AL débute avec une **AMM précoce et restrictive** pour une population cible très précise, associée à l'obligation d'achever un développement clinique entier. Cette première AMM est communément dénommée « **AMM niche** », considérant également l'indication thérapeutique ainsi approuvée comme une « **niche thérapeutique** ». Par la suite, cette première AMM est suivie de nouvelles phases de développements cliniques dites « **itératives** » et devant être combinées aux premières données de sécurité et d'efficacité issues de l'utilisation en vie réelle de l'AMM initiale.

---

<sup>91</sup> HG Eichler and al., *Adaptive Licensing: taking the Next step in the evolution of drug approval*, Clinical Pharmacology & Therapeutics, volume 91 numéro 3, mars 2012.

<sup>92</sup> Voir : <http://newdigs.mit.edu/>

<sup>93</sup> Définition adaptée du document mentionné en note de bas de page N° 86.



Chacune de ces nouvelles phases de développement doit ainsi permettre d'élargir progressivement les indications thérapeutiques et la population cible de « l'AMM niche », pour aboutir, *in fine*, à une AMM « pleine et entière ».

Dans son ensemble, ce processus d'accès précoce à l'innovation thérapeutique est donc adaptatif et doit se concevoir comme une **construction progressive et flexible**, étape par étape, d'une AMM pour un ensemble d'indications thérapeutiques potentielles.

Les lignes directrices de l'EMA<sup>94</sup> précisent qu'il s'agit avant tout d'un **concept** (et non d'une nouvelle procédure réglementaire spécifique) basé sur la combinaison de trois principes clefs :

- Un développement itératif.
- L'utilisation de données de vie réelle combinées aux essais cliniques.
- L'implication des patients et des organismes compétents en matière d'évaluation de l'impact d'une innovation thérapeutique (on parle couramment en Anglais de *Health Technology Assessment* ou *HTA*).

Précisons ici que de nombreuses autres définitions et terminologies caractérisent ce type de concept. Ainsi, on trouve également les termes anglais « *staggered approval* », « *progressive licensing* », « *Adaptive Pathways (AP)* », « *Medicines Adaptive Pathways (MAPs)* » ou encore « *Medicines Adaptive Pathways to Patients (MAPPs)* ».

Cette multitude de termes s'explique notamment par l'émergence progressive de ce concept grâce à de nombreuses initiatives internationales depuis 2005. Le tableau suivant donne un aperçu de ces nombreuses initiatives<sup>95</sup> :

---

<sup>94</sup> EMA, *Guidance for companies considering submission to the adaptive pathways pilot* (EMA/707235/2015), 9 nov. 2015, internet (consulté le 18 fev. 2016).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2015/11/WC500196726.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196726.pdf)

<sup>95</sup> Tableau adapté du document mentionné en note de bas de page N° 91.

## Tableau des initiatives internationales d'approches adaptatives depuis 2005

| Initiatives   | Terminologies / concepts clefs proposés (en Anglais)                  |
|---|---|
| Health Canada Progressive Licensing Project (2005)      | <i>"Life-cycle, evidence-based approach", "Progressive licensing"</i> |
| US Institutes of Medicine, Future of Drug Safety (2006) | <i>"Life-cycle (...) aggressive assessment"</i>                       |
| European Medicines Agency, Road Map to 2015 (2010)      | <i>"Staggered approval"</i>   |
| European Medicines Agency, AL / AP pilot project (2014) | <i>"Adaptive Licensing" / "Adaptive Pathways"</i>                     |
| Singapore Health Sciences Authority (2011)              | <i>"Adaptive Licensing"</i>   |
| Woosley and Rice Rolling Approval (2005)                | <i>"Accelerated licensing"</i>  |
| UK Athenaeum Group (2010)                               | <i>"Flexibility in licensing", "Early Access"</i>                     |
| MIT NEWDIGS (2010)                                      | <i>"Adaptive Licensing"</i>   |
| Usdin and Flores Biocentury Provisional Approval (2010) | <i>"Provisional approval"</i>   |

Figure 18 : Tableau résumant les différentes initiatives internationales d'approches adaptatives depuis 2005 (adapté du document mentionné en note de bas de page N° 91).

### 2.1.3. Influence historique des *Regulatory Sciences*

L'analyse des fondements scientifiques et réglementaires du concept d'AL / AP<sup>96</sup> nécessite au préalable d'explicitier les origines historiques communes à l'ensemble des approches adaptatives de mise sur le marché des innovations thérapeutiques.

<sup>96</sup> Voir 2.2.

Pour ce faire, il est utile de comprendre l'influence des *Regulatory Sciences* dans la mise au point de telles approches.

L'origine exacte des *Regulatory Sciences* est inconnue. Une première description apparaît aux Etats-Unis d'Amérique en 1972 dans une publication scientifique de Monsieur Alvin Martin Weinberg<sup>97</sup>. Le scientifique met alors en avant l'interface qui peut exister entre l'évaluation des effets d'une science ou d'une technologie et les conséquences sur la société, ainsi que les prises de décisions politiques qui en découlent. Le terme *Trans-Science* est alors utilisé pour décrire cette approche scientifique transversale.

Néanmoins, le concept théorique des *Regulatory Sciences* émerge véritablement suite aux travaux et nombreuses publications de Monsieur A. Alan Moghissi et de ses confrères qui bâtissent progressivement les concepts applicables à une approche du type *Regulatory Sciences*, notamment dans le domaine de la sécurité sanitaire et environnementale.

Il est cependant difficile d'établir une définition précise de ce que représentent les *Regulatory Sciences* tant les domaines d'applications sont variés et les visions sur leurs finalités nombreuses.

Certaines agences réglementaires telles que la *Food and Drug Administration* (FDA) et l'EMA, résument dans des approches assez semblables ce concept de la manière suivante<sup>98</sup> : « *Les Regulatory Sciences sont un ensemble de disciplines scientifiques visant à développer de nouveaux outils et méthodes d'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments et contribuent au développement de nouveaux outils réglementaires* ».

On constate donc au travers de cette proposition de définition la volonté des agences de santé de renforcer les liens entre les sciences et les règlements, dans un contexte technologique combinant évaluation du bénéfice / risque des innovations et évolution permanente.

---

<sup>97</sup> Weinberg AM, *Science and trans science*, Minerva 10(2) : 209-222, 1972.

<sup>98</sup> Adaptation des définitions proposées dans les références suivantes :

Moghissi, AA; Straja, Sorin R.; Love, Betty R.; Bride, Dennis K.; Stough, Roger R., *Innovation in Regulatory Science: Evolution of a new scientific discipline*, Technology and Innovation 16 (2): 155–165. , 2014.

Alban Dhanani, *Concept de Regulatory Sciences*, Master AREIPS - Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 2015.

Les *Regulatory Sciences* ont donc des objectifs centrés sur le développement de nouvelles approches. Dans un domaine aussi complexe, on peut, de manière non exhaustive, lister leurs principaux objectifs :

- Améliorer la prédiction de la sécurité des innovations thérapeutiques.
- Améliorer la prédiction de l'efficacité des innovations thérapeutiques.
- Réduire le risque d'incertitudes scientifiques.
- Développer de nouveaux outils réglementaires cohérents eu égard aux évolutions technologiques et aux besoins de la société.
- Améliorer la conformité et l'adhérence aux règlements.
- ...

Les *Regulatory Sciences* étant avant tout un concept théorique, il n'y a pas de limites quant aux objectifs. C'est une approche globale et adaptable au contexte scientifique et réglementaire.

Néanmoins, comme toute démarche intellectuelle, un certain nombre de concepts de base se dégagent de la pratique des *Regulatory Sciences*. Ces concepts scientifiques permettent de rationaliser la démarche intellectuelle à l'origine de ces nouvelles approches adaptatives.

Précisons ici que les *Regulatory Sciences* sont basées sur deux concepts scientifiques fondamentaux et complémentaires qui, lorsqu'ils sont combinés, permettent d'obtenir un système qui est le fondement scientifique des *Regulatory Sciences* :

- Le concept de « **Best Available Science** » (BAS).

Ce concept de base considère qu'une démarche du type *Regulatory Sciences* est préférentiellement basée sur le meilleur état de l'art disponible. Il est donc tout à fait cohérent que cette démarche trouve un écho particulier dans des domaines d'innovations technologiques majeures.

- Le concept de « **Metrics for Evaluation of Scientific Claims** » (MESCI)<sup>99</sup>.

Dérivé du concept de BAS, le concept MESCI considère que toute revendication scientifique doit pouvoir faire l'objet d'une évaluation basée sur des outils de « mesure » de la qualité de la science fournie. La standardisation des méthodes d'évaluation scientifique est également primordiale mais est dépendante du niveau de maturité de la science en question (science dite « établie », science dite « en évolution », ...).

La combinaison de ces deux concepts scientifiques permet d'établir le système communément dénommé le « **BAS/MESCI system** »<sup>100</sup>. Dans les faits, la description exhaustive du fonctionnement de ce système est complexe mais il est néanmoins possible de dégager cinq principes fondamentaux :

- « **Le principe d'ouverture d'esprit** ».

Ce principe invite la société et la « communauté des sciences réglementaires » à considérer l'évolution permanente des connaissances et des techniques scientifiques. La volonté de prendre en compte les nouvelles données scientifiques disponibles est donc primordiale.

- « **Le principe de scepticisme** ».

Ce deuxième principe vient contrebalancer le premier principe, ce qui évite un mésusage du « principe d'ouverture d'esprit ». Toute revendication scientifique doit être démontrée par celui qui en est à l'origine, avec un niveau de preuves suffisant. Ainsi, toute nouvelle donnée scientifique, qui peut être contradictoire avec les précédentes données établies, n'a pas d'emblée valeur de vérité scientifique tant qu'elle n'a pas été suffisamment démontrée.

- « **Les principes scientifiques universels** ».

Le troisième principe correspond en fait à un ensemble de principes de base (non détaillés dans cette thèse), pouvant être appliqués à toutes les disciplines scientifiques, dont les *Regulatory Sciences*. Ce principe tant à prouver l'universalité de la démarche scientifique, quelle que soit la science considérée.

---

<sup>99</sup> Précisons ici que l'on retrouve également le terme « *Metrics for Evaluation of Regulatory Science Information* » (MESRI) pour désigner le même concept.

<sup>100</sup> A. Alan Moghissi and al., *Regulatory sunshine – Application of best available science concept and metrics for evaluation of scientific claims to regulatory transparency*, annexe I.

- « **Le principe de transparence** ».

Ce quatrième principe établit que toute revendication scientifique doit prendre en compte, dans sa finalité, ses possibles conséquences sociétales. De plus, la force d'une revendication scientifique se doit d'être évaluée selon le degré de maturité de la science dont elle est issue.

Ce principe pourrait presque se résumer par la célèbre citation : « *Science sans conscience n'est que ruine de l'âme* » (François Rabelais).

- « **Le principe de reproductibilité** ».

Le cinquième principe met en lumière le rôle capital de la reproductibilité des revendications scientifiques, seule preuve de leur validité. Dans le domaine des *Regulatory Sciences*, la reproductibilité doit aussi permettre de distinguer le degré de maturité d'une science.

L'ensemble de ces principes peut être perçu comme ce qui est communément appelé du « bon sens ». Néanmoins, la pratique des *Regulatory Sciences* nécessite une conceptualisation afin de rationaliser et d'harmoniser la démarche scientifique appliquée. Nous aborderons ultérieurement les éléments clefs du concept d'AL / AP qui relèvent directement d'une approche du type « *Regulatory Sciences* ».

#### **2.1.4. Champ d'application spécifique au projet pilote**

Afin de délimiter les contours de ce projet pilote, l'EMA a établi le 10 septembre 2014 une liste de « Questions / Réponses »<sup>101</sup> visant à répondre aux premières et nombreuses interrogations soulevées. L'AL étant basé sur un concept adaptatif, le champ d'application n'est volontairement pas trop restreint. On peut néanmoins dégager cinq grands critères de base qui permettent d'envisager un processus du type AL pour le développement d'un médicament :

- Un besoin thérapeutique important non satisfait.
- Une capacité à engager précocement toutes les parties-prenantes.

---

<sup>101</sup> EMA Human Medicines Research & Development Support, *Questions and answers following the initial experience of the Adaptive Licensing Pilot project* (EMA/417706/2014), 10 sept. 2014, internet (consulté le 28 jan. 2016).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/09/WC500172810.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/09/WC500172810.pdf)

- Un développement de préférence en phases précoces (Phase I ou IIa).
- Un modèle de développement adaptatif suffisamment précis.
- L'utilisation possible des données issues de la « vie réelle » du médicament.

On peut donc constater que ce projet pilote n'est pas conçu comme une solution aux difficultés de développement et de mise sur le marché pour tous les types de médicaments. Dans l'immédiat, la priorité est de répondre à des besoins thérapeutiques majeurs et non satisfaits grâce à une nouvelle approche permettant un accès précoce.

Dans un document du 9 novembre 2015, l'EMA précise la définition du champ d'application du projet pilote en établissant des lignes directrices basées sur les trois critères clefs d'éligibilité préalablement cités<sup>102</sup>.

Ainsi, le caractère **itératif** du plan de développement est mieux défini et doit notamment être considéré :

- soit par la possibilité d'étendre les indications de l'AMM niche initiale pour élargir progressivement la population cible de patients,
- soit par la confirmation du rapport bénéfice/risque d'un médicament bénéficiant d'une AMMc par l'utilisation d'*endpoints* précoces ou de *surrogate endpoints*<sup>103</sup>.

Il est intéressant de constater que l'EMA encourage l'utilisation proactive de l'AMMc (permettant grâce à la nouvelle version de ses lignes directrices un dialogue plus précoce lors de la phase de pré-soumission)<sup>104</sup>, sans pour autant exclure les autres voies d'enregistrements disponibles.

De même, le critère d'utilisation des données issues de la « **vie réelle** » du médicament est mieux explicité, en faisant notamment référence à la possibilité d'utilisation de **registres spécifiques**<sup>105</sup> aux pathologies cibles, permettant

---

<sup>102</sup> Voir 2.1.2. et la note de bas de page N° 94.

<sup>103</sup> On entend par « *surrogate endpoint* », un marqueur (ou biomarqueur) prédictif d'un critère clinique (souvent au long terme) permettant d'estimer l'effet d'un traitement, à condition qu'une corrélation soit suffisamment établie. Certains « *surrogate endpoints* » pourraient même se substituer à l'observation de critères cliniques.

<sup>104</sup> Voir 1.2.4.3.

<sup>105</sup> Voir 2.2. pour les méthodes scientifiques et les voies réglementaires proposées par l'EMA pour la constitution de ces registres.

d'identifier l'histoire naturelle de la maladie, les traitements de références actuellement disponibles, l'adhérence à ces traitements, ... et permettant la combinaison de ces données à des essais cliniques dont le *design* prendra en compte leur utilisation.

Enfin, la capacité d'implication précoce et continue des patients et des HTA est à nouveau rappelée, en détaillant un certain nombre d'aspects<sup>106</sup> pour lesquels une acceptabilité commune doit être trouvée.

Afin d'illustrer ces critères, l'EMA propose un logigramme général d'éligibilité des candidats-médicaments au projet pilote :

---

<sup>106</sup> Voir 2.2. pour la liste des aspects proposés par l'EMA pour l'implication commune des patients et des HTA.



## Logigramme d'éligibilité (version anglaise) pour le projet pilote AL / AP

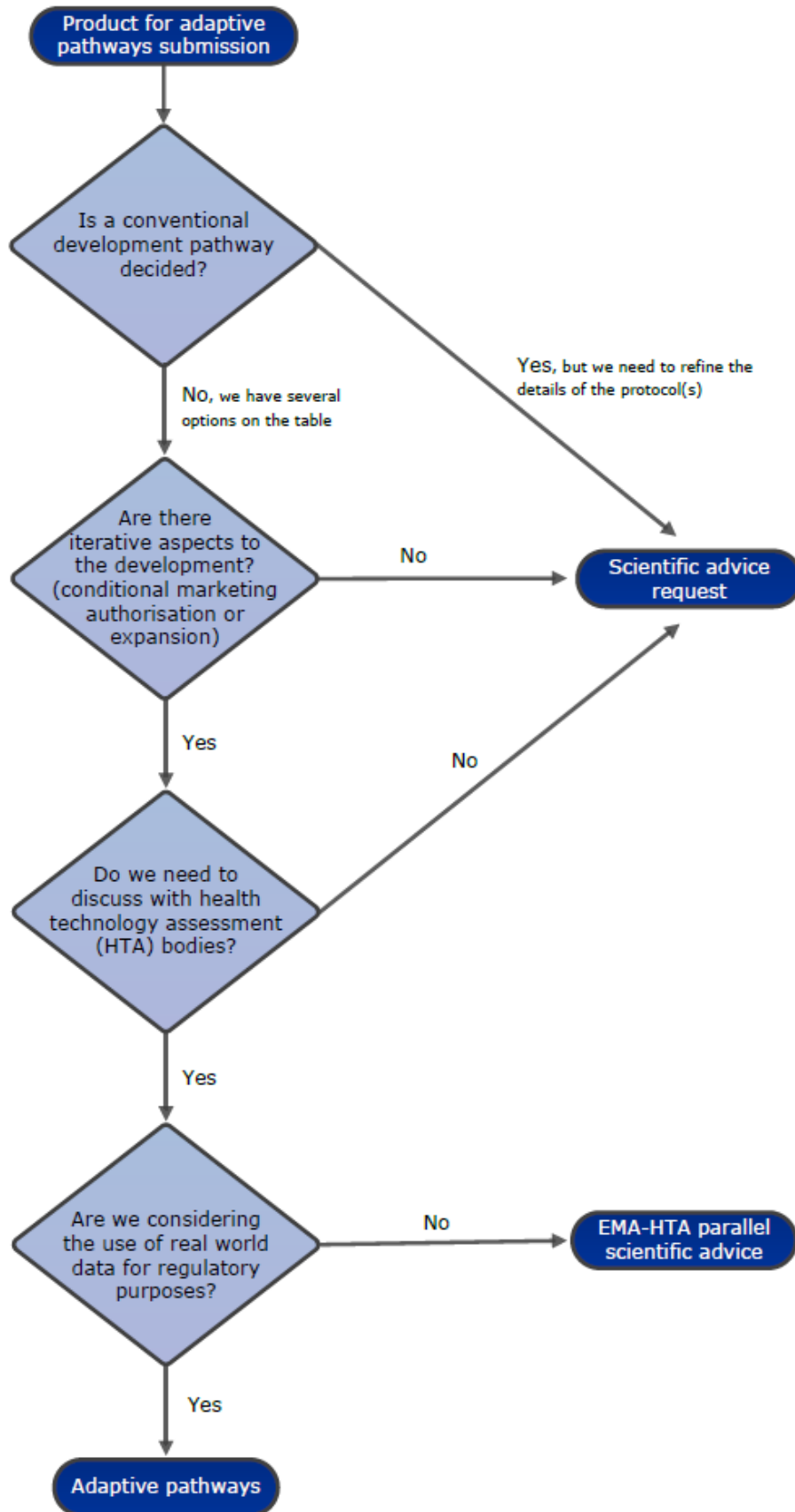


Figure 19 : Logigramme d'éligibilité permettant d'identifier les candidats-médicaments pouvant faire l'objet d'une approche Adaptive Licensing/Adaptive Pathways (logigramme issu du document mentionné en note de bas de page N° 94).

Il est dès lors intéressant de constater que le champ d'application de ce projet pilote est complémentaire des avis scientifiques de l'EMA habituellement dispensés :

- pour des programmes de développement dits « conventionnels » et,
- pour des programmes de développement dits « non conventionnels » mais ne présentant pas de caractère itératif ou présentant un caractère itératif mais pour lesquels une discussion précoce avec les HTA n'est pas requise.

De même, ce projet est complémentaire des avis scientifiques parallèles organisés entre l'EMA et les HTA pour des programmes de développement « non conventionnels », présentant un caractère itératif et nécessitant une discussion précoce avec les HTA mais pour lesquels l'utilisation de données issues de la « vie réelle » du médicament n'est pas requise.

### **2.1.5. De l'Adaptive Licensing à l'Adaptive Pathways**

Le terme « *licensing* » utilisé dans un premier temps pour ce projet pilote est à l'origine de nombreuses confusions et désaccords entre les différents acteurs de l'accès à l'innovation thérapeutique. Dans un document du 15 décembre 2014<sup>107</sup> l'EMA réaffirme sa volonté de poursuivre son projet pilote mais reconnaît également la nécessité de clarifier les possibles conséquences réglementaires de cette approche.

Le terme « *licensing* » peut en effet laisser penser que l'objectif principal du projet est d'aboutir à la création de nouveaux outils réglementaires, légalisant l'octroi plus facile et plus rapide d'une AMM malgré le peu de données cliniques disponibles dans un premier temps.

Le terme « *pathways* » fût alors choisi pour décrire une approche adaptative des voies scientifiques et réglementaires utilisables pour un accès précoce au marché européen. Le concept de l'AL reste le même, mais l'AP vient renforcer l'idée qu'il faut

---

<sup>107</sup> EMA, *Adaptive pathways to patients : report on the initial experience of the pilot project* (EMA/758619/2014), 15 déc. 2014, internet (consulté le 28 jan. 2016).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2014/12/WC500179560.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500179560.pdf)

avant tout optimiser l'utilisation des outils scientifiques et des voies réglementaires déjà disponibles. Cette optimisation peut se représenter de la façon suivante<sup>108</sup> :

*« Imaginons un sac rempli de perles. Chacune de ces perles représente un outil scientifique ou une voie réglementaire européenne déjà disponible. On peut étaler chacune de ces perles sur une table et les utiliser indépendamment. On peut aussi trouver le fil conducteur qui permet d'assembler, étape par étape, chacune de ces perles pour en faire un collier de perles : c'est l'AP ».*

---

<sup>108</sup> Discussion privée avec Mme Agnès Legathe et M. Eugène Corretge (responsables en affaires réglementaires) à propos du projet pilote de l'EMA, Sanofi, juin 2015.

## 2.2. Fondements scientifiques et réglementaires du concept *Adaptive Pathways*

Nous étudierons tout d'abord le modèle conventionnel de développement d'un médicament pour obtenir une AMM (2.2.1.) avant d'aborder le modèle général de développement avec une approche de type AP (2.2.2.). Nous préciserons ensuite l'optimisation possible des modes d'accès précoces (2.2.3.) avant d'aborder deux exemples théoriques de développement d'un médicament avec une approche AP (2.2.4.). Enfin, nous listerons les questions et défis à relever (2.2.5.) et nous évoquerons les autres approches possibles visant à favoriser l'accès précoce aux innovations thérapeutiques (2.2.6.)

### 2.2.1. Modèle conventionnel de développement

Le modèle actuel du développement des médicaments aboutissant à l'octroi d'une AMM s'apparente schématiquement dans son fonctionnement à un modèle de type « **binaire** »<sup>109</sup>. Ainsi, les données d'efficacité et de sécurité issues des essais cliniques (à la suite des études pré-cliniques) sont le fondement quasi-exclusif de l'octroi d'une AMM garantissant un médicament de **qualité, sûr et efficace**.

Après l'octroi de cette AMM, le médicament peut potentiellement être administré à de nombreuses populations de patients dont toutes les strates n'ont pas forcément été étudiées lors des essais cliniques, en particulier pour des populations hétérogènes telles que la population pédiatrique et la population des sujets âgés, présentant chacune des disparités importantes.

On peut représenter dans le temps ce modèle binaire de développement de la façon suivante :

---

<sup>109</sup> HG Eichler and All, *Adaptive Licensing: taking the Next step in the evolution of drug approval*, Clinical Pharmacology & Therapeutics, volume 91 numéro 3, mars 2012.

## Premier temps du modèle binaire du développement des médicaments

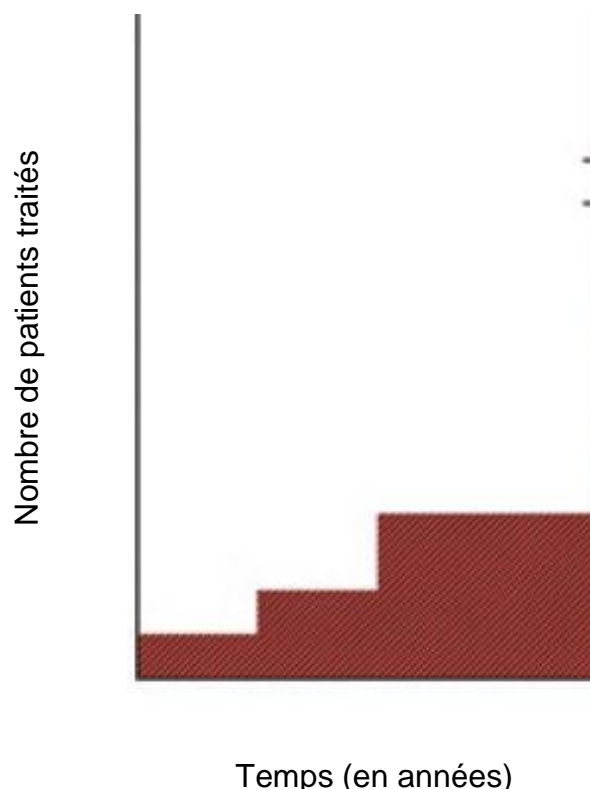


Figure 20 : Graphique représentant le premier temps du modèle binaire de développement (graphique adapté du document mentionné en note de bas de page N° 91).

Dans ce premier temps de développement, le candidat-médicament est testé au cours des différentes phases conventionnelles d'essais cliniques (de la phase I à la phase III). Le nombre de patients traités augmente progressivement jusqu'à atteindre potentiellement plusieurs milliers de patients (en fonction de la pathologie et des indications revendiquées) inclus dans des études internationales pivots requises pour l'obtention d'une AMM.

Au cours de cette période, un patient a la possibilité d'accéder à l'innovation thérapeutique en cours de développement par l'utilisation de trois mécanismes réglementaires :

- Les essais cliniques, qui seront toujours privilégiés<sup>110</sup>.
- L'ATUc (en France uniquement mais avec des modèles équivalents en Europe).<sup>111</sup>

<sup>110</sup> Voir l'ensemble des éléments réglementaires développés au 1.1.3.

<sup>111</sup> Voir les conditions générales d'octroi au 1.1.1.2. ainsi que les patients concernés au 1.1.1.5.1.

- L'ATUn (en France uniquement mais avec des modèles équivalents en Europe), notamment si le patient ne peut pas participer à une recherche biomédicale.<sup>112</sup>

A l'issu de cette première période, si les données de sécurité et d'efficacité issues des essais cliniques (et éventuellement complétées par des données issues du recours à une ATU ou d'un programme équivalent en Europe) permettent de définir un rapport bénéfice/risque positif, une AMM sera donc délivrée et le médicament entrera dans le second temps du modèle binaire de développement.

### Second temps du modèle binaire du développement des médicaments

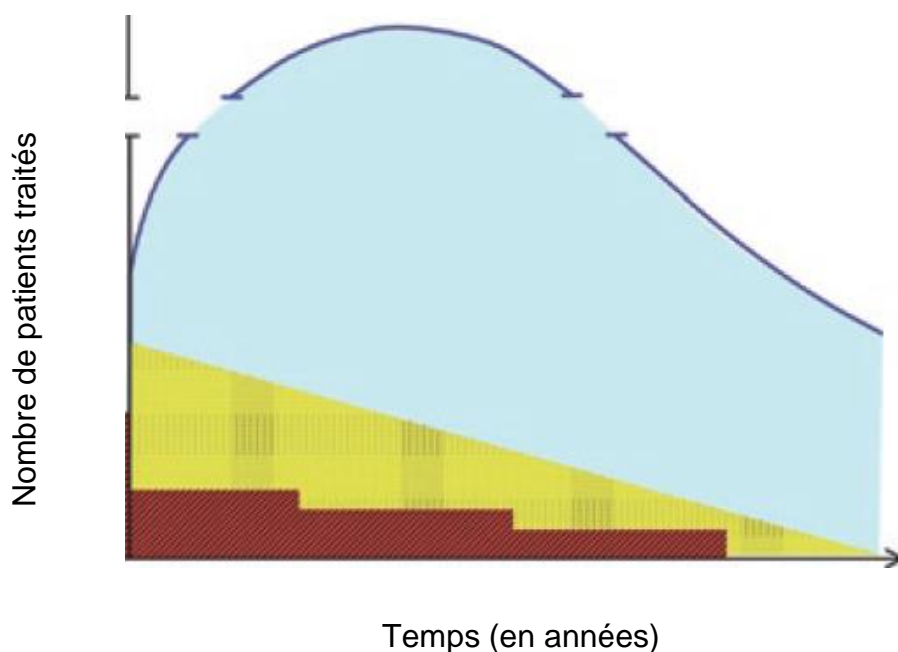


Figure 21 : Graphique représentant le second temps du modèle binaire de développement (graphique adapté du document mentionné en note de bas de page N° 91).

Dans ce second temps du modèle binaire (et en excluant la période particulière durant laquelle un médicament bénéficie d'une AMM mais ne bénéficie pas encore d'un prix et d'un taux de prise en charge), un patient a la possibilité d'accéder au nouveau médicament dans trois types de situations :

<sup>112</sup> Voir les conditions générales d'octroi au 1.1.1.2. ainsi que les patients concernés au 1.1.1.4.1.

- Accès au nouveau traitement sans surveillance particulière et en dehors de toute étude (correspondant à la partie en bleue sur le graphique).

Pour la plupart des nouveaux médicaments, cette situation représente la majorité des patients.

- Accès au nouveau traitement dans le cadre de dispositifs réglementaires et d'études observationnelles permettant de réduire progressivement le risque inhérent à la mise sur le marché de tout nouveau médicament (correspondant à la partie en jaune sur le graphique), en particulier :

Les *Post Authorisation Safety Studies* (PASS), lorsque leurs protocoles sont non-interventionnels.

Les *Post Autorisation Efficacy Studies* (PAES), lorsque leurs protocoles sont non-interventionnels.

- Accès au nouveau traitement dans le cadre d'essais cliniques ou de toute autre étude interventionnelle (correspondant à la partie en marron sur le graphique) afin d'explorer ou de confirmer de nouvelles indications thérapeutiques ou dans le but de développer de nouvelles doses de traitement.

Ainsi, l'ensemble du modèle binaire de développement d'une innovation thérapeutique se représente de la façon suivante :

## Modèle binaire du développement des médicaments

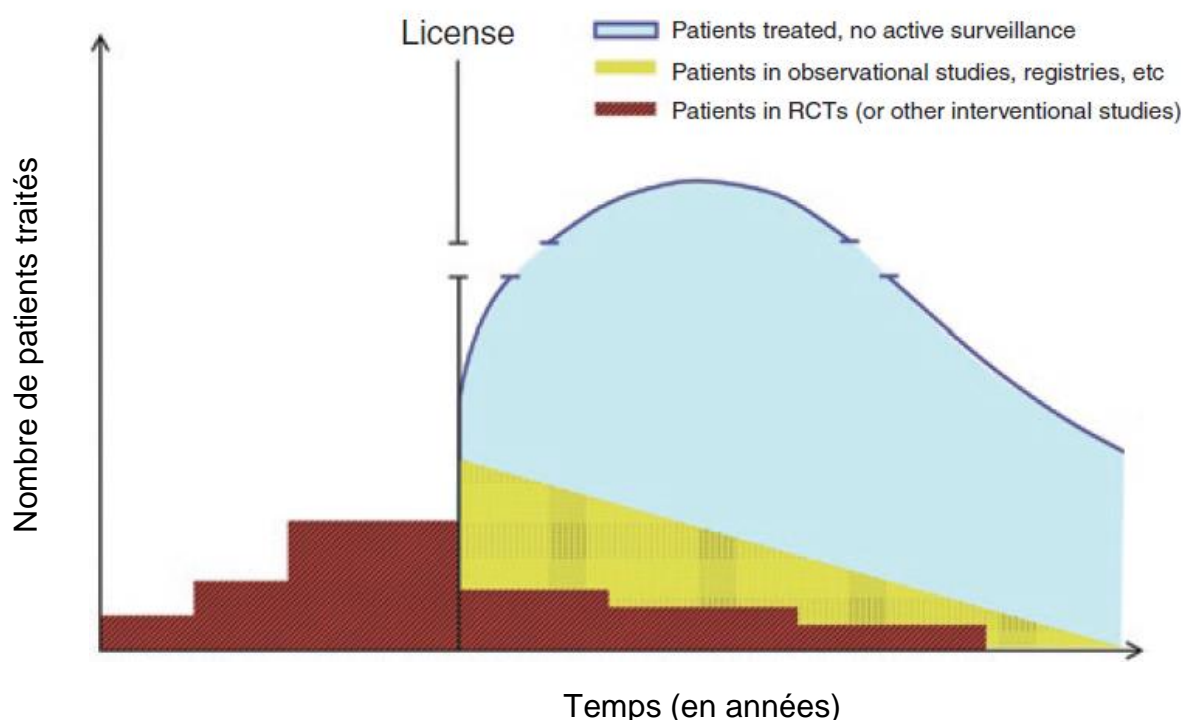


Figure 22 : Graphique représentant l'ensemble du modèle binaire de développement (graphique adapté du document mentionné en note de bas de page N° 91).

Dans ce modèle conventionnel de développement, l'octroi de l'AMM est considéré comme le « **moment magique** » lors duquel les incertitudes quant au rapport bénéfice/risque du médicament sont levées. Le médicament peut dès-lors être utilisé par l'ensemble de la population visée par l'AMM, sans surveillance active (c'est-à-dire en dehors de toute étude de recueil de nouvelles données) pour la majeure partie des patients.

Il est à noter qu'en vertu de la liberté de prescription<sup>113</sup> (et en excluant tout cas de mésusage ou d'erreur médicamenteuse), le médicament, en particulier pour des aires thérapeutiques insuffisamment prises en charge, peut également faire l'objet d'un usage hors-AMM et être administré à des populations de patients pour lesquelles aucune donnée clinique n'est encore disponible.

Avec le modèle binaire de développement, ce n'est donc que **rétrospectivement** qu'il est possible de modifier l'ensemble des indications préalablement approuvées (par restriction ou par extension des indications).

<sup>113</sup> Voir 1.1.1.2. et note de bas de page N° 15.



## 2.2.2. Modèle général de développement avec une approche de type *Adaptive Pathways*

A l'inverse du modèle binaire, le modèle AP est un **modèle continu** d'évaluation des données issues du développement du médicament. Il n'y a plus de « moment magique » lors duquel le médicament est autorisé à être utilisé par un large ensemble de patients, mais plutôt une succession planifiée de moments lors desquels le médicament est autorisé à être progressivement utilisé dans plusieurs types de populations de patients, de plus en plus étendues.

On peut progressivement représenter ce modèle continu de développement de la façon suivante :

### Première étape du modèle *Adaptive Pathways*

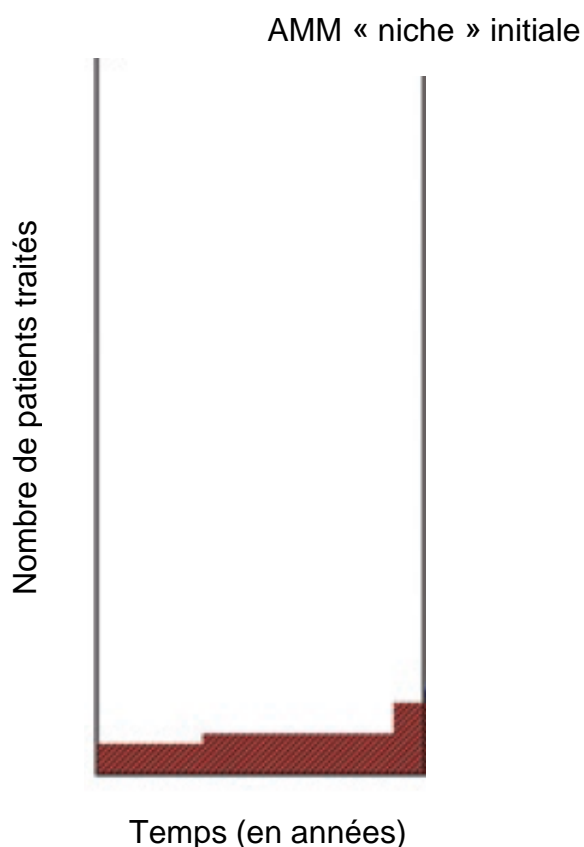


Figure 23 : Graphique représentant la première étape du modèle *Adaptive Pathways* (graphique adapté du document mentionné en note de bas de page N° 91).

L'AMM « niche » initiale est donc octroyée sur la base d'essais cliniques mais, à l'inverse du modèle binaire, ces essais sont « limités » à un nombre de patients restreint pour lesquels un grand besoin thérapeutique est identifié. Le *design* de ces essais et notamment le choix des *endpoints* est primordial. En effet, la finalité de ce

type d'approche étant avant tout de permettre un accès précoce, il n'est pas envisageable de choisir pour les premiers essais des critères difficiles à atteindre tels que des critères de survie ou de morbi-mortalité à long terme. Les *designs* proposés pour l'obtention au moins de l'AMM « niche » initiale doivent donc prendre en compte cette problématique et proposer des critères alternatifs tels que des *surrogate endpoints* pour lesquels une corrélation suffisante avec des critères cliniques serait établie. De plus, le nombre de patients inclus dans ces premiers essais étant relativement peu élevé, la puissance statistique attendue est *a priori* plus faible que celle d'études pivotales de phase III pour le modèle binaire.

A cette étape de l'AP, l'incertitude quant au rapport bénéfice/risque est considérée comme « importante » (bien que ce rapport ait été jugé favorable pour la « population niche » initiale puisqu'une AMM est délivrée) mais doit être mise en perspective avec le besoin thérapeutique majeur. Le but est de trouver progressivement le juste équilibre entre le besoin de réduire cette incertitude par la mise en évidence de données d'efficacité et de sécurité positives et le besoin d'accès à l'innovation thérapeutique.

La question de l'acceptabilité commune d'un certain degré d'incertitude entre toutes les parties prenantes de l'accès à l'innovation thérapeutique est par ailleurs primordiale pour la réussite d'un tel modèle de développement. Ceci implique notamment, à cette étape du développement, un alignement plus important et plus précoce des critères d'évaluation des régulateurs et des organismes payeurs. En effet, un accès précoce efficace n'est possible que si les considérations de prix et de remboursement sont prises en compte très en amont de la mise sur le marché.

Le support scientifique de l'EMA, via une procédure d'avis scientifique « spécifique »<sup>114</sup>, et surtout le respect de cet avis, sont donc primordiaux pour la construction planifiée de l'ensemble des phases de développement devant aboutir *in fine*, par extension successive du périmètre de l'AMM « niche » initiale, à une AMM « pleine et entière » disponible pour toutes les strates d'une population cible de patients ou pour plusieurs types de populations de patients.

Un groupe de discussion, l'*Adaptive Pathways Discussion Group* (APDG) (initialement dénommé l'*Adaptive Licensing Discussion Group* (ALDG)), a été créé spécifiquement afin, non seulement de sélectionner les candidatures, mais

---

<sup>114</sup> Dans le cadre du champ d'application du projet pilote détaillé au 2.1.4. et par le logigramme d'éligibilité (voir figure 19).

également afin d'aider les laboratoires pharmaceutiques à bâtir un plan de développement cohérent avec les spécificités de l'AP et de proposer une utilisation optimale des mécanismes réglementaires existants. Ce groupe de discussion inclut des représentants des principaux comités de l'EMA<sup>115</sup>, tels que :

- le CHMP,
- le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC),
- le *Committee for Advance Therapies* (CAT),
- le *Paediatric Committee* (PDCO),
- le *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP).

A l'issu de cette première étape de l'AP, on peut représenter de la façon suivante la deuxième étape de ce modèle de développement<sup>116</sup> :

### Deuxième étape du modèle *Adaptive Pathways*

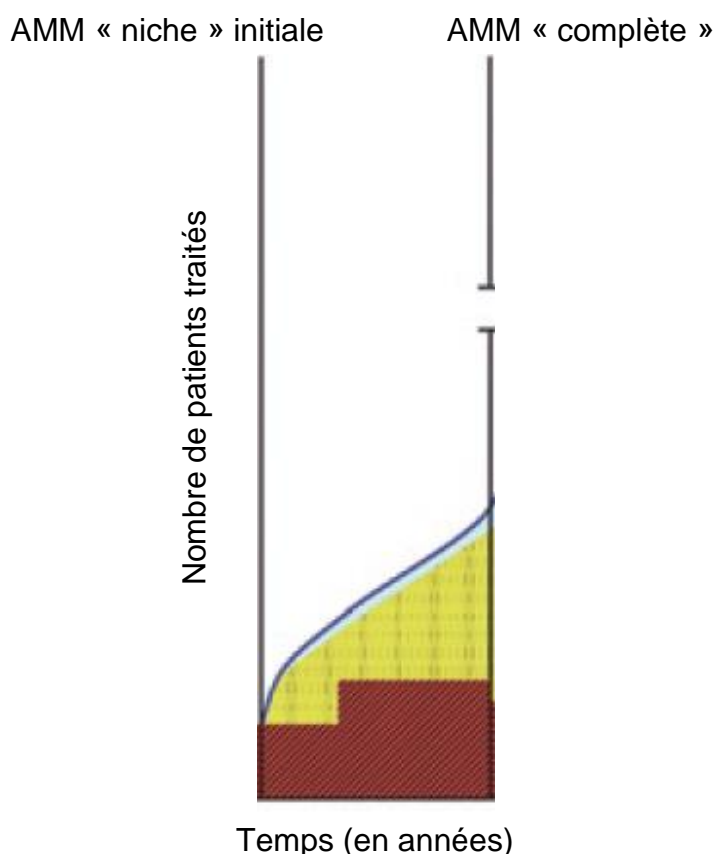


Figure 24 : Graphique représentant la deuxième étape du modèle *Adaptive Pathways* (graphique adapté du document mentionné en note de bas de page N° 91).

<sup>115</sup> EMA, *Adaptive pathways to patients : report on the initial experience of the pilot project* (EMA/758619/2014), 15 déc. 2014.

<sup>116</sup> Précisons ici que cette "deuxième étape" recouvre en réalité une succession d'étapes par l'octroi de nouvelles indications permettant d'étendre progressivement l'AMM « niche » initiale.

Chaque nouvelle indication successive se fera sur la base de la combinaison des données de vie réelle du traitement avec les données issues des nouveaux essais cliniques, afin d'étendre progressivement les indications de l'AMM, tout en procurant un accès précoce par ordre de priorité des besoins thérapeutiques. Cette combinaison progressive des données permet ainsi de réduire au fur et à mesure l'incertitude qui pèse sur le profil de sécurité et d'efficacité de l'innovation thérapeutique.

Dans une approche du type AP, **il est donc primordial de recueillir des données de vie réelle de qualité**. En effet, si les données initiales sont de mauvaise qualité (par exemple si le médicament bénéficiant de l'AMM « niche » initiale a été prescrit hors AMM, en particulier en dehors de la « population niche » initiale identifiée), il ne sera pas possible de réduire progressivement l'incertitude de sécurité et d'efficacité. En revanche, si les données de vie réelle sont de bonne qualité, on peut supposer, bien que cela reste encore à prouver, que la combinaison avec des données issues d'essais cliniques apportera, *in fine*, des données de qualité supérieure aux seules données issues des essais cliniques.

Un strict encadrement des prescriptions est donc primordial afin de prévenir tout biais dans la combinaison des données. Il faut donc anticiper dans le plan de développement l'encadrement des prescriptions, par exemple par l'utilisation d'un *Risk Management Plan* (RMP) ou, plus globalement, par le recours aux *Risk Minimization Activities* (RMA), qui pourraient prévoir des prescripteurs et/ou des centres de délivrance agréés sur le modèle des centres de référence des maladies rares. Il serait également intéressant d'éduquer de façon adaptée prescripteurs et patients à la démarche scientifique et réglementaire de l'AP.

A l'issue de cette deuxième étape de l'AP, on peut représenter de la façon suivante la troisième étape de ce modèle de développement :

### Troisième étape du modèle *Adaptive Pathways*

AMM « complète »

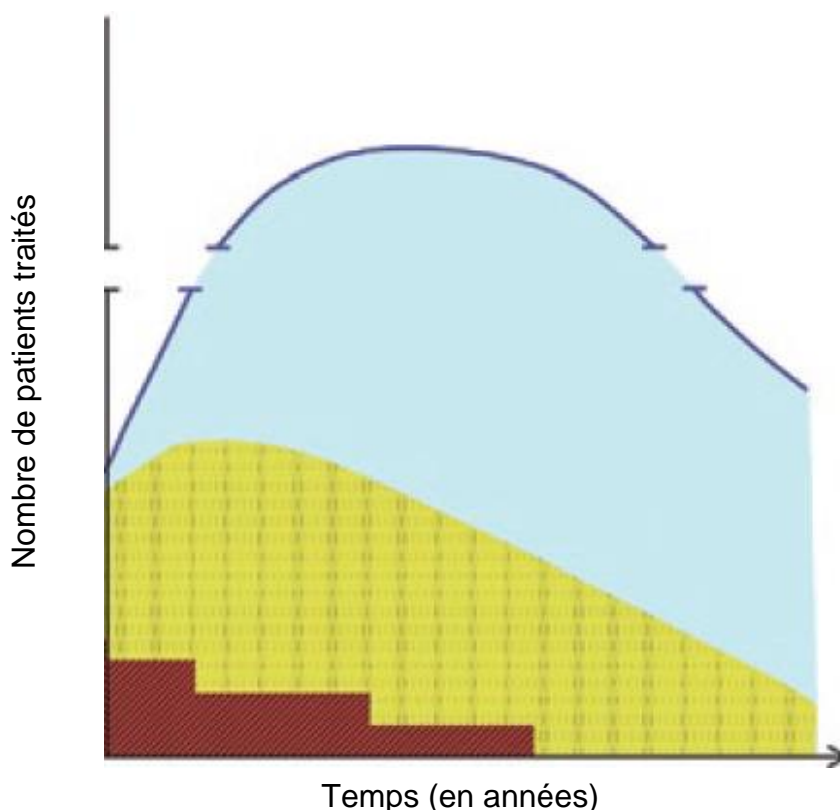


Figure 25 : Graphique représentant la troisième étape du modèle *Adaptive Pathways* (graphique adapté du document mentionné en note de bas de page N° 91).

De même qu'avec le modèle binaire, on distingue trois types de situations dans cette troisième étape du modèle AP :

- L'accès au nouveau traitement sans surveillance particulière et en dehors de toute étude (correspondant à la partie en bleu sur le graphique) représentant la majorité des patients.
- L'accès au nouveau traitement dans le cadre de dispositifs réglementaires et d'études observationnelles permettant de réduire progressivement le risque inhérent à la mise sur le marché de tout nouveau médicament (correspondant à la partie en jaune sur le graphique).

Il est intéressant de constater que ce mode d'accès représente plus de patients que dans le modèle conventionnel binaire. Ceci peut notamment s'expliquer par la nécessité d'affiner le profil bénéfice/risque de chacune des nouvelles indications progressivement octroyées.

- L'accès au nouveau traitement dans le cadre d'essais cliniques ou de toute autre étude interventionnelle (correspondant à la partie en marron sur le graphique), afin d'explorer ou de confirmer de nouvelles indications thérapeutiques ou dans le but de développer de nouvelles doses de traitement.

Ainsi, l'ensemble du modèle AP se représente de la façon suivante :

### Modèle *Adaptive Pathways*

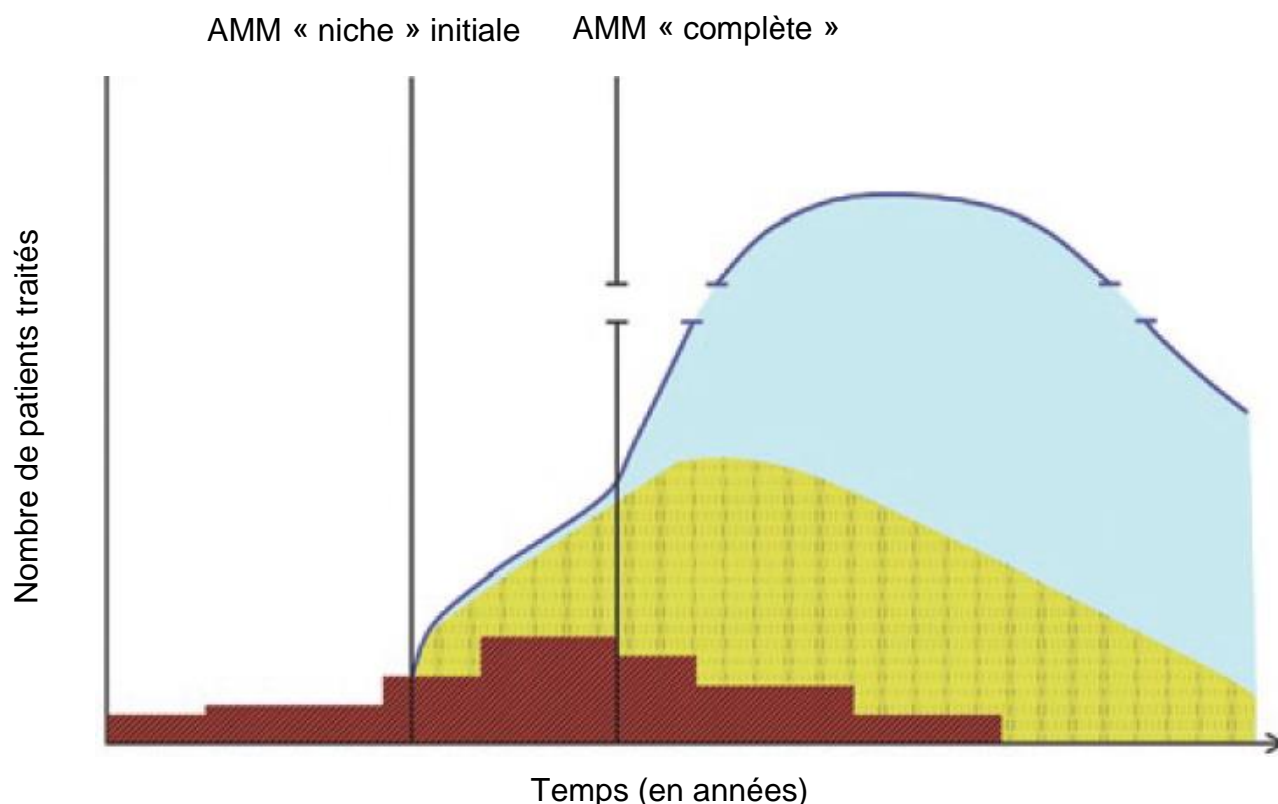


Figure 26 : Graphique représentant l'ensemble du modèle Adaptive Pathways (graphique adapté du document mentionné en note de bas de page N° 91).

Dans ce modèle continu de développement, l'octroi de l'AMM « niche » initiale n'est plus considéré comme le « **moment magique** » lors duquel les incertitudes quant au rapport bénéfice/risque du médicament sont levées pour une grande population de patients. Il faut au contraire considérer ce modèle de développement comme une « **succession de moments magiques** » lors desquels le médicament est progressivement autorisé à être utilisé pour des populations de patients plus étendues et plus diversifiées.

Ce modèle permet donc de modifier **prospectivement** l'AMM initiale afin de bâtir une AMM « complète » **par extension successive** de l'AMM initiale (bien qu'on ne puisse pas exclure à long terme la possibilité de modification rétrospective après l'obtention de l'AMM « complète » suite à la disponibilité de nouvelles données de sécurité et d'efficacité).

Ainsi, le développement des connaissances quant au médicament est un véritable **continuum** planifié que l'on peut représenter de la façon suivante<sup>117</sup> :

### Continuum planifié du développement des connaissances

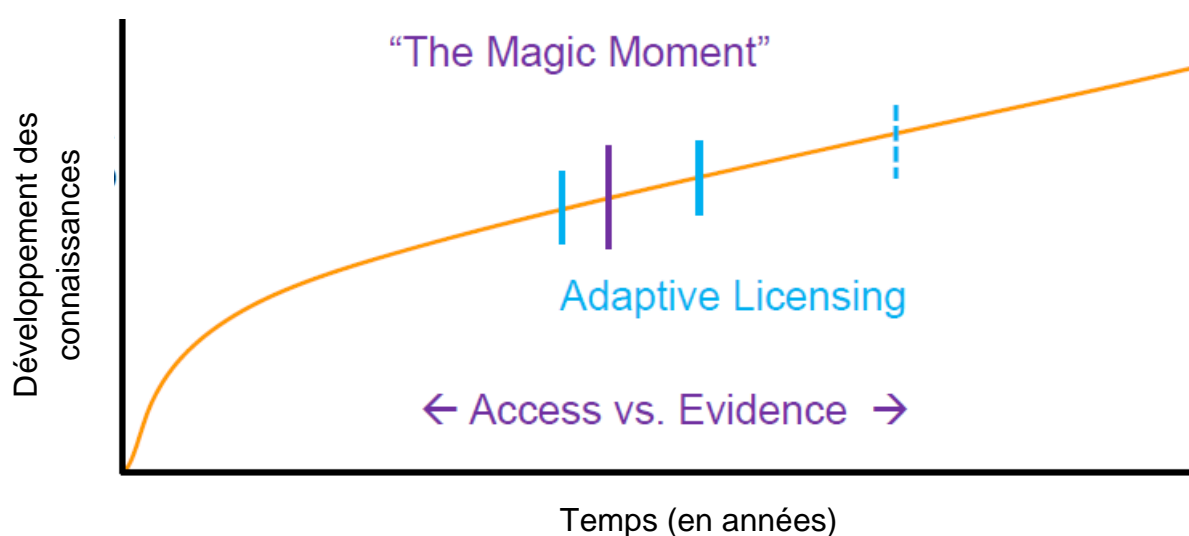


Figure 27 : Graphique représentant le continuum planifié du développement des connaissances avec le modèle Adaptive Pathways (graphique adapté du document mentionné en note de bas de page N° 117).

L'unique « moment magique » du modèle binaire (en violet sur ce graphique) n'existe plus et devient une étape parmi d'autres dans le développement des connaissances assurant en permanence un rapport « accès/obligation de preuves » favorable, à mettre en perspective avec chaque nouveau besoin thérapeutique.

Comme indiqué dans la description de la deuxième étape du modèle AP, le recueil permanent des données de vie réelle de qualité est le support de ce continuum du développement des connaissances.

<sup>117</sup> H.G. Eichler, *From Adaptive Licensing to Adaptive Pathways*, ANSM ; Paris; sep. 2014, internet (consulté le 5 avril 2016).

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/acab480f1f547bc73cc20459d3dc089f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/acab480f1f547bc73cc20459d3dc089f.pdf)

On peut représenter ce continuum planifié du recueil des données de vie réelle de la façon suivante<sup>118</sup> :

### Continuum planifié du recueil des données de vie réelle

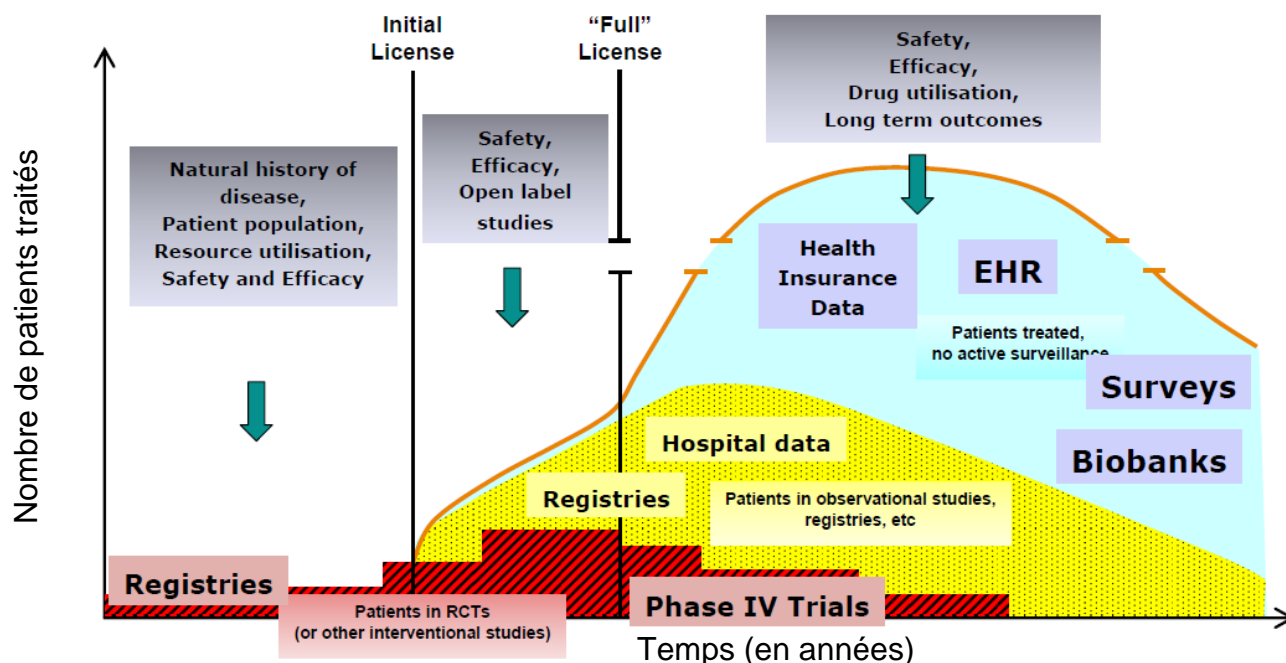


Figure 28 : Graphique représentant le continuum planifié du recueil des données de vie réelle avec le modèle Adaptive Pathways (graphique adapté du document mentionné en note de bas de page N°118).

Lors de la première étape du modèle AP telle que décrite précédemment, le recueil des données de vie réelle est limité (et ne s'applique pas aux données de vie réelle issues de l'utilisation de l'innovation thérapeutique en cours de développement). En effet, les données d'efficacité et de sécurité sont principalement issues d'essais cliniques (en marron sur le graphique ci-dessus) aux designs conçus pour une approche adaptative. Il est néanmoins possible de concevoir ces essais en se basant en partie sur des données issues de la littérature telle que l'histoire naturelle de la maladie ou par exemple l'étude épidémiologique de populations de patients, notamment afin de définir les critères à étudier lors de l'essai (Cf. *endpoints* et *surrogate endpoints*).

Au cours de la deuxième étape lors de laquelle l'AMM initiale est progressivement étendue, il est possible de recueillir des données de vie réelle (en jaune sur le graphique ci-dessus) d'efficacité et de sécurité, notamment par le biais d'études non-

<sup>118</sup> Peter Arlett, *Update on Real World Evidence Data Collection*, EMA-STAMP, 10 mars 2016, internet (consulté le 15 mai 2016).

[http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2016-03\\_stamp4/4\\_real\\_world\\_evidence\\_ema\\_presentation.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2016-03_stamp4/4_real_world_evidence_ema_presentation.pdf)



interventionnelles dites « ouvertes »<sup>119</sup> (ou « *open label* » en anglais par opposition aux études dites « en aveugle » ou « *blind* » en anglais) au sein des populations qui bénéficient déjà de l'innovation thérapeutique grâce à l'AMM « niche » initiale progressivement étendue. Ces données doivent être combinées aux données issues d'essais cliniques randomisés (de préférence des études interventionnelles en « aveugle ») afin de soutenir toute nouvelle demande d'extension de l'AMM initiale.

Lors de la troisième étape de l'approche AP, le recueil des données de vie réelle peut schématiquement se planifier de deux façons suivantes :

- Par un recueil systématique des données de vie réelle dans le cadre de tout type d'études non-interventionnelles (également en jaune sur le graphique ci-dessus).
- Par un recueil des données de vie réelle en dehors de toute étude (en bleu sur le graphique ci-dessus), grâce notamment à la constitution, au partage et à l'analyse de multiples banques de données telles que les banques de données des assureurs et autres organismes payeurs<sup>120</sup>.

L'ensemble de ces données de vie réelle recueillies peut alors être combiné aux essais cliniques dits « de phase IV »<sup>121</sup> réalisés après l'octroi de l'AMM « complète », dans le but d'obtenir des données d'efficacité et de sécurité au long terme, en particulier pour confirmer des critères de morbi-mortalité qui ne peuvent pas être observés lors des deux premières étapes de ce modèle de développement.

On ne peut également pas exclure que ces données de vie réelle au long terme, voire au très long terme, soient le support (toujours en combinaison aux essais cliniques) de l'obtention de nouvelles indications ou de la restriction d'indications préalablement octroyées bien après l'obtention de l'AMM complète, en particulier pour des indications nécessitant une accumulation importante de données.

---

<sup>119</sup> Précisons qu'à ce stade de développement il est difficile de concevoir un recueil des données de vie réelle sur la base d'études « en aveugle » puisque les populations initiales de patients bénéficiant de l'innovation thérapeutique sont très restreintes et clairement identifiées.

<sup>120</sup> Ce type de recueil de données de vie réelle fait ici référence à la notion de « Big Data » définie à la note de bas de page N° 90. Précisons ici que dans le domaine de la santé, on parle également d'*Electronic Health Records* (EHR, comme indiqué sur le graphique) ou d'*Electronic Medical Records* (EMR) pour désigner l'ensemble des données en matière de santé stockées sous format électronique.

<sup>121</sup> Précisons ici que la notion d'études dites de « Phase IV » est commune au modèle conventionnel binaire de développement et au modèle AP.

### 2.2.3. Optimisation des combinaisons des modes d'accès précoces

Au vu des éléments précédemment développés, il apparaît que le recours au modèle AP requiert une **flexibilité réglementaire et scientifique** supérieure au modèle conventionnel binaire. En effet, la succession des différentes étapes permettant d'obtenir un continuum planifié du développement, tel que décrit ci-avant, nécessite d'anticiper l'optimisation des combinaisons des « voies réglementaires » (ou « *Pathways* ») utilisables à des fins d'accès précoces. De plus, cette optimisation est dépendante du type de médicament (et de la pathologie visée) si bien qu'il faut à chaque fois spécifiquement reconsidérer la flexibilité requise.

Il est néanmoins possible d'anticiper différents schémas d'optimisation, pouvant combiner, au cas par cas, l'ensemble des mécanismes réglementaires suivants :

- L'**AMMe** permettant d'octroyer rapidement l'AMM « niche » pour les patients représentant le plus grand besoin thérapeutique, malgré l'absence de données complètes quant à l'efficacité et à la sécurité<sup>122</sup>.

Cette AMMe peut par ailleurs être octroyée dans le cadre d'une **procédure centralisée accélérée**<sup>123</sup>.

- L'**AMMc** permettant également d'octroyer l'AMM « niche » associée aux respects d'obligations spécifiques permettant par la suite d'étendre progressivement l'AMMc initiale et d'obtenir, *in fine*, une AMM « pleine et entière »<sup>124</sup>.

On peut également dans le cas de l'AMMc envisager le recours à la procédure centralisée accélérée. De même, lors de la deuxième étape du modèle AP, on ne peut pas exclure la possibilité du recours à l'AMMc à la suite d'une AMMe obtenue à l'issue de l'étape 1.

Quel que soit la voie réglementaire choisie, le programme de développement devra également respecter les dispositions prévues dans le cadre des **essais cliniques**<sup>125</sup>. La flexibilité des *designs* requise dans ce type de modèle de développement ne peut se concevoir au détriment de l'évaluation de la sécurité des patients participant à la recherche biomédicale.

Tout en se basant sur le cadre réglementaire existant, l'AP apparaît donc comme un « optimisateur » des combinaisons possibles entre le recours principalement aux essais cliniques, à la procédure centralisée accélérée, à l'AMMe et à l'AMMc.

---

<sup>122</sup> Voir les éléments développés au 1.2.2.

<sup>123</sup> Voir les éléments développés au 1.2.4.

<sup>124</sup> Voir les éléments développés au 1.2.1.

<sup>125</sup> Voir les éléments développés au 1.1.3.

Il ne faut pas non plus négliger l'importance des **avis scientifiques** précoces (dans ce cas élargis aux patients et aux organismes en charge des questions médico-économiques) qui peuvent avoir lieu plus spécifiquement dans le cadre de l'AMMe ou de l'AMMc et l'importance de **l'usage compassionnel européen**<sup>126</sup> qui peut permettre une approche commune en vue d'un usage compassionnel très précoce, avant même l'AMM « niche ».

Les premières données chiffrées disponibles<sup>127</sup> laissent paraître un recours important à l'AMMc associée à des obligations spécifiques au modèle de développement AP. En effet, sous réserve de la confirmation d'un rapport bénéfique / risque favorable, il est envisagé pour au moins onze des dix-neuf projets acceptés (en novembre 2015) l'octroi d'une AMMc.

Par ailleurs, il est prévu des phases d'extension de l'indication « niche » initiale (pour des groupes de patients de plus faible sévérité de la maladie ou pour d'autres indications pathologiques) pour quinze projets.

En outre, onze de ces projets déjà retenus utiliseront des *surrogate endpoints* lors des essais cliniques pour l'obtention, au moins, de l'AMM « niche » initiale.

---

<sup>126</sup> Voir les éléments développés au 1.2.3.

<sup>127</sup> Voir le document cité en note de bas de page N° 94. Précisons ici que dans son rapport final de juillet 2016 sur le projet pilote (voir la référence ci-dessous), l'EMA indique avoir reçu 62 projets. Parmi ces 62 projets soumis, 20 projets ont été retenus pour la phase I (réunions préparatoires avec les régulateurs en vue du passage en phase II), puis 18 projets sont passés en phase II pour des réunions préparatoires engageant toutes les parties prenantes impliquées dans l'AP. Au final, seuls 6 projets ont été retenus pour un avis scientifique parallèle avec les régulateurs et les HTA et un projet a été retenu pour un avis scientifique seul.

EMA, *Final report on the adaptive pathways pilot*, EMA/276376/2016, 28 juillet 2016, internet (consulté le 11 août 2016) :

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf)

## 2.2.4. Exemples théoriques du développement d'un médicament

Afin d'illustrer nos propos, étudions deux cas d'études comparant le modèle actuel de développement (ou modèle conventionnel binaire) au modèle AP et qui illustrent en particulier la flexibilité réglementaire et scientifique qui peut être utilisée<sup>128</sup>.

### Cas d'étude 1

Dans ce cas d'étude, le médicament est destiné à traiter des patients atteints d'un mélanome malin associé à certaines mutations spécifiques.

Le plan de développement clinique attendu selon le modèle conventionnel pourrait être schématiquement le suivant :

#### Phase II

Une étude non-contrôlée<sup>129</sup> chez des patients au stade IV de la maladie (mélanome métastatique), présentant une mutation spécifique et préalablement traités.

Cette étude permettrait de mettre en évidence l'efficacité de la molécule (on parle couramment d'une phase de « preuve de concept », connue également en anglais comme « *proof of concept* ») en comparaison aux résultats obtenus chez ces patients avec les traitements préalables.



#### Phase III

Une étude chez des patients au stade III (mélanome localement avancé) / IV de la maladie présentant tous la même mutation spécifique mais non préalablement traités. Cette étude, de préférence en double-aveugle<sup>130</sup>, serait une étude

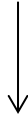
---

<sup>128</sup> L'ensemble de ces cas d'études théoriques est issu du document mentionné en note de bas de page N°86. Précisons ici qu'au moment de la rédaction de cette thèse, il n'est malheureusement pas possible de présenter des plans de développement concrets. Néanmoins, ces cas d'études théoriques sont créés par un comité *ad-hoc* et illustrent la flexibilité réglementaire et scientifique attendue.

<sup>129</sup> C'est-à-dire une étude avec uniquement des patients traités sans comparaison dans l'essai à d'autres patients bénéficiant d'un autre traitement ou, selon la pathologie, d'un placebo.

<sup>130</sup> C'est-à-dire que ni le patient (« premier aveugle »), ni l'investigateur (« deuxième aveugle ») ne connaissent le traitement administré (candidat-médicament ou traitement de référence/placebo) avant la levée de l'insu.

randomisée<sup>131</sup> versus le traitement de référence (on parle couramment en anglais de « *standard of care* » ou SOC).



### **AMM « conventionnelle »**

L'AMM obtenue permettrait de traiter avec ce nouveau médicament des patients de stade III / IV du mélanome présentant une mutation génétique spécifique.

L'extension de cette AMM à des patients (non préalablement traités) présentant d'autres types de mutations nécessiterait à nouveau la réalisation d'une étude pivot de phase II / III pour chaque nouveau type de mutation observé.

Un plan de développement clinique possible selon le modèle AP pourrait être le suivant :

### **Phase II**

Une étude non-contrôlée chez des patients présentant tous la même mutation spécifique et préalablement traités permettant de mettre en évidence des données d'efficacité chez ces patients dont le besoin médical est élevé.



### **AMMc**

Cette étude permettrait d'obtenir une AMMc (correspondant pour cette petite population de patients à l'AMM « niche » initiale) associée à l'obligation spécifique de conduire une Phase III chez des patients non préalablement traités. De plus, afin de s'assurer du respect de cette obligation, le recrutement des patients pour la phase III devrait être suffisamment avancé au moment de l'octroi de l'AMMc.

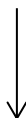


---

<sup>131</sup> C'est-à-dire que la répartition des patients dans les différents bras de l'étude se ferait de façon aléatoire.

### **Phase III**

Comme décrit précédemment pour le modèle conventionnel, une étude chez des patients au stade III / IV de la maladie présentant tous la même mutation spécifique mais préalablement non-traités. Cette étude, de préférence en double-aveugle, serait une étude randomisée *versus* SOC.



### **AMM « conventionnelle »**

L'AMMc deviendrait une AMM « conventionnelle » et permettrait de traiter avec ce nouveau médicament des patients de stade III / IV du mélanome présentant une mutation génétique spécifique.



### **Phases d'extension de l'AMM « conventionnelle »**

Sur la base des résultats d'une nouvelle étude de phase III pour chaque nouveau type de mutation chez des patients préalablement non-traités et en combinant les données issues de la « vie réelle » du médicament utilisé pour des patients présentant la mutation couverte par l'AMM, il serait alors possible d'étendre progressivement cette AMM à des patients (non préalablement traités) présentant d'autres types de mutation.

Les futures données de « vie réelle » permettraient d'établir l'efficacité de ce nouveau traitement dans l'indication considérée (le mélanome) par la mise en évidence d'un mécanisme d'action établi pour une gamme de mutations associées à un mélanome malin.

## Cas d'étude 2

Dans ce cas d'étude, le médicament est un nouvel antibiotique du type carbapénème. L'approche conventionnelle pour le développement d'un nouvel antibiotique de ce type par voie intraveineuse est d'enregistrer dans un premier temps, sur le spectre d'efficacité du médicament, une indication pour un type d'infection spécifique pour un organe considéré.

Le plan de développement clinique attendu selon le modèle conventionnel pourrait être schématiquement le suivant :

### Phase III

Une seule étude pivot de non-infériorité de préférence randomisée en double-aveugle *versus* contrôle actif (du type SOC) dans l'indication considérée. Cette étude doit être accompagnée de données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie robustes, ainsi que de données microbiologiques quant au spectre de résistance à l'antibiotique.



### AMM « conventionnelle »

L'AMM obtenue permettrait de traiter avec ce nouveau médicament des patients présentant spécifiquement le type d'infection considérée.

L'extension de cette AMM à des patients présentant d'autres types d'infections (par exemple pour d'autres organes) nécessiterait la génération de nouvelles données robustes de pharmacocinétique, de pharmacodynamie, ainsi que des données microbiologiques.

Un plan de développement clinique possible selon le modèle AP pourrait être schématiquement le suivant :

L'ensemble des acteurs impliqués dans l'AP pourrait tout d'abord identifier le besoin médical le plus important, notamment pour des patients présentant une infection à bactéries Gram négatif aérobiques avec options thérapeutiques très limitées.

## **Etudes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques combinées à un essai clinique limité.**



Réalisation d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques combinées à un essai clinique « en ouvert » et sans « bras contrôle » dans la population d'intérêt (petite cohorte de patients). La puissance statistique attendue pour ce type d'étude est volontairement faible.

En complément des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, le diagnostic, ainsi que les paramètres microbiologiques dans la population d'intérêt doivent être clairement établis et validés.



### **AMM « niche » initiale**

Cette AMM très précoce, basée sur des données cliniques limitées, permettrait dans un premier temps de couvrir une indication thérapeutique en fonction d'un type de pathogène, quel que soit l'organe infecté. En fonction des résultats obtenus, l'ensemble des parties prenantes de l'AP devra également s'entendre soit sur le choix d'utiliser une AMMe, soit d'utiliser une AMMc.



### **Phases d'extension de l'AMM « niche » initiale**

Les données issues de la « vie réelle » du médicament utilisé dans la population « niche » permettrait d'obtenir des données d'efficacité et de sécurité, de même que des données concrètes sur une éventuelle résistance bactérienne.



L'idée est de combiner ces données avec la réalisation d'un essai clinique pivot (de non-infériorité de préférence randomisé en double-aveugle *versus* contrôle actif, donc de puissance statistique plus élevée que l'essai clinique initial limité). La réalisation de nouvelles études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ainsi que des données de microbiologies, permettraient d'élargir les indications de l'AMM « niche » initiale en affinant la (les) localisation(s) de l'infection pour le type de pathogène considéré, en particulier pour des patients disposant de plus d'options thérapeutiques.

Il est intéressant de constater que cette proposition de développement permettrait de progressivement passer d'une AMM dont l'indication principale serait « pathogène dépendante » quel que soit la localisation de l'infection à, *in fine*, une AMM dont les indications seraient « organe dépendante » (sur le spectre d'efficacité du médicament).

Pour la population « niche » initiale de patients pouvant bénéficier grâce à l'AP d'une nouvelle option thérapeutique, le gain de temps serait considérable. En effet, « l'équation de développement » est en quelque sorte inversée puisque selon le modèle conventionnel de développement, l'AMM initiale (et ses possibles extensions successives) serait tout d'abord principalement fonction de la localisation de l'infection.

## 2.2.5. Interrogations et défis à relever

Au vu des éléments précédemment développés, il apparaît que les bénéfices escomptés du modèle AP sont également associés à un ensemble d'interrogations, voire de défis à relever.

Afin de les identifier et d'anticiper les réponses à apporter, l'EMA a souhaité interroger les membres du comité *Safe and Timely Access to Medicines for Patients (STAMP)* de la CE, les membres de l'*European network for Health Technology Assessment (EUneHTA)* ainsi que les membres du réseau *Competent Authorities on Pricing and Reimbursement (CAPR)*<sup>132</sup>. Leurs réponses ont été synthétisées dans un document de l'EMA en mars 2016<sup>133</sup>.

Sans vouloir dresser ici la liste exhaustive des interrogations et des défis possibles face à ce changement majeur de paradigme, on peut néanmoins, sur la base de ce document, aborder les principaux sujets identifiés par les experts européens :

### **La capacité de contrôle des prescriptions limitées à la population « niche » initiale.**

Comme abordé précédemment, le modèle AP entraîne un risque de prescription hors AMM « niche » initiale élevé, avec des conséquences sur la suite du développement (rapport bénéfice/risque qui peut-être non favorable dans une autre population, données de « vie réelle » biaisées, ...).

Les différents Etats membres ont ainsi identifié les facteurs qui peuvent influencer la capacité à contrôler les prescriptions, dont notamment :

- **La fréquence de la maladie** (plus la fréquence sera élevée, plus il sera difficile de limiter l'usage hors AMM).
- La « **précision** » du **diagnostic** (notamment la bonne identification de la population « niche » visée).
- La **disponibilité d'alternatives thérapeutiques** (*a priori* faible puisque l'AP est destiné en priorité aux besoins thérapeutiques élevés).
- Les modalités de **prix** et de **remboursement** (des restrictions quant au remboursement pourraient limiter le risque d'usage hors AMM).
- Les modalités de **dispensations**.

---

<sup>132</sup> Voir les rôles de ces différents comités et réseaux au 2.2.6.

<sup>133</sup> EMA, *Replies from Member States to the questionnaire on Adaptive Pathways pilot project, 4th meeting of the STAMP expert group*, Bruxelles, 10 mars 2016, internet (consulté le 10 juin 2016).

[http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2016-03\\_stamp4/5a\\_adaptive\\_pathways\\_stamp\\_questionnaire\\_summary\\_of\\_responses.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2016-03_stamp4/5a_adaptive_pathways_stamp_questionnaire_summary_of_responses.pdf)

- Plus généralement, l'éventuelle « pression » de la société quant à la disponibilité d'une nouvelle option thérapeutique efficace pour l'ensemble des patients atteints d'une pathologie donnée.

En complément des outils réglementaires de limitation du risque de l'usage hors AMM, la mise en place de registres de traçabilité (par exemple comme ceux en place pour la traçabilité des produits sanguins) et de registres de prescriptions (par le recours aux **prescriptions électroniques**) semble être une option à considérer pour réduire le risque de prescriptions non conformes à l'AMM « niche » initiale.

L'investissement nécessaire à la mise en place et à la gestion de ces bases de données nécessite une méthodologie claire et de préférence une approche harmonisée Européenne afin de garantir une meilleure efficacité de ces dispositifs.

### **La propriété et la protection des registres de données de « vie réelle » contenant des informations individuelles sur les patients traités.**

La collecte systématique des données de « vie réelle » chez les patients bénéficiant de l'innovation thérapeutique est une nécessité fondamentale au regard du modèle de développement AP.

Ces registres doivent notamment apporter des éléments concrets quant à l'efficacité et à la sécurité du nouveau médicament utilisé dans des conditions parfois « moins optimales » que celles des essais cliniques (effets plus importants de la médication concomitante, des comorbidités associées à la pathologie, ...).

Actuellement, la collecte de ces données est organisée et financée, dans la plupart des cas, par l'industrie pharmaceutique qui détient des données individuelles concernant les patients, tandis que les autorités de santé reçoivent des données encodées.

Cependant, avec ce modèle de développement, de nombreux Etats membres considèrent que la transparence des résultats de « vie réelle » doit être optimale et les données individuelles des patients plus accessibles pour les autorités de santé.

De plus, il est nécessaire de garantir la protection de ces données ainsi que leur anonymisation, en particulier pour les patients atteints de maladies (très) rares dont l'identification pourrait être plus aisée.

### **L'assurance de récolter des données de « vie réelle » après l'AMM « niche » initiale.**

L'assurance de générer des données de « vie réelle » après l'AMM « niche » initiale est un enjeu majeur à résoudre pour le modèle AP. En effet, de nombreux Etats membres craignent le non-respect de cette obligation qui empêcherait tout élargissement successif à d'autres populations de patients et aboutirait

vraisemblablement, *in fine*, à un retrait de l'AMM « niche » initiale. La capacité à générer ce type de données doit donc être évaluée en amont et au cas par cas.

Certains Etats membres avancent l'idée d'une baisse de prix majeure et programmée pour l'indication « niche » initiale en cas de non-respect de l'obligation de générer ces données dans les délais impartis et de les combiner à de nouvelles recherches biomédicales en cours.

### **L'utilisation des registres de données de « vie réelle » pour le partage des risques financiers.**

La notion globale de « partage des risques financiers » recouvre plus précisément trois types de situations :

- Le « **partage des coûts** » (« *cost sharing* » en Anglais) qui peut par exemple imposer que le laboratoire rembourse *a posteriori* aux organismes payeurs une partie des sommes perçues pour les premières thérapies chez les patients éligibles au traitement, le temps de générer des données de « vie réelle » confirmant l'efficacité et la sécurité de l'innovation thérapeutique.
- Le « **partage des risques** » à proprement parlé (« *risk sharing* » en Anglais) qui impose *a posteriori* que le laboratoire rembourse aux organismes payeurs une partie des sommes perçues pour les thérapies utilisées chez des patients éligibles mais non-répondeurs à l'innovation thérapeutique.
- Le « **paiement au résultat** » (« *Payment by result* » en Anglais) qui, par extension de la notion de « partage des risques » impose *a posteriori* que le laboratoire rembourse aux organismes payeurs l'ensemble des sommes perçues pour toutes les thérapies utilisées chez des patients éligibles mais non-répondeurs (en échec complet de traitement).

Ainsi, certains Etats membres seraient favorables à ce type de modèle de remboursement des innovations thérapeutiques afin de compenser financièrement le risque d'incertitudes plus important quant à l'efficacité d'un médicament développé avec le modèle AP.

Ces différents schémas de partage des risques devraient être négociés précocement avec l'ensemble des parties prenantes de l'AP de façon à clairement identifier les données à collecter et la faisabilité d'une collecte systématique des données, impliquant à la fois les professionnels de santé et les patients.

## **La capacité à impliquer précocement l'ensemble des parties prenantes.**

Pour chaque produit en développement, l'identification précise des personnes devant prendre part aux différentes négociations est nécessaire afin de garantir une participation dès le début du processus AP. Chaque participant, en particulier les patients et les professionnels de santé, doivent percevoir un bénéfice propre pour s'impliquer activement dans cette nouvelle approche plus collaborative. De plus, les Etats membres insistent sur la nécessité de connaître la perception du risque des patients, ainsi que le besoin de bien comprendre le concept AP, notamment le fait que le médicament peut *a posteriori* être retiré du marché si le respect des obligations associées et les données issues du continuum de développement ne sont pas satisfaisants.

La capacité à impliquer les régulateurs, les HTA et les payeurs sera aussi dépendante des ressources internes disponibles pour apporter de nouvelles expertises à ce modèle de développement plus complexe, en particulier en matière de pharmacovigilance et d'encadrement des prescriptions ainsi qu'en matière d'évaluations réglementaires et pharmaco-économiques répétées (au moins à chaque extension de l'AMM).

Certains Pays comme la Hongrie se positionnent pour l'allocation de ressources humaines spécifiquement formées et dédiées au suivi des procédures AP.

## **L'importance d'une communication adaptée aux prescripteurs et aux patients.**

Dans l'optique d'assurer un usage conforme à l'AMM « niche » initiale pour l'ensemble des raisons précédemment évoquées, il est nécessaire de construire une communication appropriée aux spécificités de l'AP, tant pour les professionnels de santé que pour les patients.

Cette communication devrait notamment permettre de clarifier la combinaison possible avec d'autres options thérapeutiques, les temps de traitements et les nombres de cycles (en particulier en oncologie), les raisons d'une indication limitée à une petite population de patients et les éventuelles possibilités (dans la suite du développement) d'utilisation élargie à d'autres populations de patients.

De même, pour l'industrie pharmaceutique, le modèle AP nécessite de relever un certain nombre de défis et de répondre à des questions encore en suspens. Sans non plus vouloir dresser ici la liste exhaustive des possibles problématiques liées à l'AP, on peut néanmoins identifier les sujets suivants<sup>134</sup> :

---

<sup>134</sup> Précisons ici que ces sujets ont été abordés au cours de différentes conversions, formelles ou informelles, avec divers professionnels de l'industrie pharmaceutique.

## **La possibilité de mise sur le marché d'un médicament avec un développement pharmaceutique limité.**

Contrairement au modèle conventionnel de développement qui requiert une connaissance exhaustive des données de type *Chemistry and Manufacturing Control* (CMC) pour l'obtention d'une AMM, il est probable que le modèle AP ne permette pas de disposer de l'ensemble de ces données, en particulier au moment de l'obtention précoce de l'AMM « niche » initiale. A ce sujet, l'EMA n'a pas beaucoup communiqué (préférant plus généralement insister sur les aspects du développement clinique adaptatif). Il sera donc nécessaire d'évaluer individuellement chaque requis du développement pharmaceutique pour l'obtention, entre autre, de l'AMM « niche » initiale.

## **La promotion d'un médicament bénéficiant d'une AMM « niche » initiale.**

Sera-t-il possible d'effectuer une promotion à destination des professionnels de santé pour un médicament bénéficiant d'une AMM limitée (avec stricte encadrement des prescriptions) et pour lequel des données de sécurité et d'efficacité doivent encore être confirmées ?

Il paraît en effet difficile d'interdire totalement à un laboratoire pharmaceutique de communiquer sur une innovation thérapeutique ayant bénéficié du projet AP<sup>135</sup>.

## **L'enregistrement à l'international (hors Union Européenne) d'un médicament bénéficiant d'une AMM « niche » initiale.**

Sera-t-il possible d'enregistrer à l'international un médicament bénéficiant d'une AMM « niche » initiale et en cours de développement pour l'extension à de nouvelles indications ? N'existe-t-il pas un risque que les agences étrangères attendent l'obtention de données de « vie réelle » positives avant d'entamer leur propre évaluation ?

---

<sup>135</sup> Par exemple, l'entreprise *Pluristem Therapeutics*® a rapidement émis un communiqué de presse (en particulier à destination des investisseurs) le 10 août 2015 (ce qui n'est donc pas considéré comme de la publicité) suite à la sélection d'un de ses produits, une thérapie cellulaire, pour la deuxième étape du projet pilote, en cours de développement pour le traitement de l'ischémie critique des membres:

[http://www.pluristem.com/wp-content/uploads/2016/05/EMA\\_-\\_CLI\\_isa.pdf](http://www.pluristem.com/wp-content/uploads/2016/05/EMA_-_CLI_isa.pdf)

De même, l'entreprise *Bluebirdbio*® a diffusé un communiqué de presse suite à la sélection d'une de ses thérapies géniques pour le traitement d'une des formes de  $\beta$ -Thalassémie, ainsi que l'entreprise *Immunocore*® suite à la sélection d'un de ses produits pour le traitement du mélanome uvéal métastatique.

Voir respectivement :

<http://investor.bluebirdbio.com/phoenix.zhtml?c=251820&p=irol-newsArticle&ID=2049713>

<http://www.immunocore.com/news/2015/09/immunocores-imcgp100-accepted-for-adaptive-pathway-pilot-programme>

## **La politique de prix et de remboursement applicable.**

Comme décrit précédemment, une politique à l'échelon national de partage des risques financiers semble envisagée par les différents Etats membres. L'évolution du prix dépendra également du type d'indications obtenues au fur et à mesure de l'élargissement de l'AMM « niche » initiale (en prenant en compte, par exemple pour la France, le SMR et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de chaque indication). Cependant on peut aussi envisager que les organismes payeurs vont imposer une baisse progressive du prix (et/ou du taux de remboursement) au fur et à mesure de l'élargissement des indications de l'AMM (puisque les volumes de vente augmenteraient). Ceci serait cependant contradictoire eu égard à l'effort continu de développement exigé avec le modèle AP et risquerait de décourager la poursuite du développement.

## **La création d'une nouvelle procédure d'obtention d'AMM.**

Le modèle AP, dans la forme actuelle du projet pilote de l'EMA, se base sur les outils réglementaires déjà disponibles pour favoriser un accès précoce. La création d'une nouvelle base légale n'est, pour l'heure, pas envisagée.

Néanmoins si, dans les années à venir, le modèle AP venait à se « généraliser » pour les médicaments éligibles, l'industrie pharmaceutique devrait s'adapter et organiser des changements internes, notamment par des collaborations plus étroites et plus précoces des équipes en charge du développement, des équipes en charge de l'accès au marché, des équipes en charge des affaires réglementaires ainsi que des équipes en charge du développement pharmaceutique.

## **Le maintien d'un Certificat Complémentaire de Protection (CCP) « significatif ».**

Avec le modèle AP, le CCP<sup>136</sup> serait potentiellement réduit puisque le temps de développement nécessaire à l'obtention de l'AMM « niche » initiale est lui-même fortement réduit. Puisque la règle générale veut qu'il ne soit possible d'attribuer qu'un seul CCP par principe actif, les autres phases de développement nécessaires à l'extension de l'AMM « niche » initiale ne seraient donc pas prise en compte dans le calcul de la validité du CCP, ce qui risquerait de décourager la poursuite de l'effort de développement.

Il serait alors utile de réfléchir à de nouvelles formes de protections complémentaires pour ce type spécifique de développement de médicament. On pourrait par exemple envisager l'application d'un CCP « global » spécifique aux médicaments développés selon le modèle AP, à l'issue de la période de validité du « brevet de base » qui

---

<sup>136</sup> Précisons ici que le CCP est destiné à compenser, à l'issue de la période de validité du « brevet de base », la période de développement du médicament pendant laquelle le droit d'exploitation exclusif « ne peut pas s'appliquer » (puisque le médicament ne bénéficie pas encore d'AMM). D'une durée maximale de cinq ans, la durée d'un CCP se calcule de la façon suivante : [ (date d'obtention de l'AMM – date de dépôt du brevet) – cinq ans].

compenserait chacune des phases de développement nécessaires à l'obtention de l'AMM « niche » initiale et de ses extensions. Il faudrait ainsi identifier à l'avance les indications thérapeutiques devant être développées jusqu'à l'obtention de l'AMM « pleine et entière » pour lesquelles les temps de développement seraient cumulés pour le calcul de la durée de validité du CCP (dans la limite des cinq ans).

### **Le risque juridique inhérent à une incertitude de développement plus importante.**

Bien que l'acceptabilité commune (y compris de la part des patients) du risque encouru par la mise sur le marché très précoce d'un médicament soit une étape essentielle de l'AP, on ne peut pas totalement exclure un risque juridique accru pour les laboratoires pharmaceutiques.

Est-il dès-lors nécessaire d'envisager des « clauses juridiques » associées à la dispensation du médicament et à destination des patients et des professionnels de santé pour limiter ce potentiel risque ?

Par ailleurs, la nature même du concept AP est sujet à de nombreuses interrogations au sein de la communauté scientifique internationale (concernant les critères de sélection au projet pilote, l'utilisation de données de « vie réelle », la planification du développement, le respect des obligations associées, le rôle d'une pharmacovigilance renforcée, la transparence quant aux résultats obtenus, ...) comme en atteste la lettre ouverte de neuf académiciens (ou apparentés) adressée aux principaux responsables du projet pilote de l'EMA<sup>137</sup>.

Dans sa lettre de réponse<sup>138</sup>, l'EMA réaffirme les fondements scientifiques et réglementaires qui l'a conduit à concevoir ce projet pilote et répond point par point aux doutes émis quant aux moyens mis en œuvre et aux possibles conséquences d'un tel changement de paradigme pour le développement des innovations thérapeutiques.

Autant d'interrogations et de défis à relever qui ne doivent cependant pas légitimer le *statu quo* en matière d'accès précoce à l'innovation thérapeutique.

---

<sup>137</sup> Pr. Silvio Garattini et al., *Scientists voice concerns about Adaptive Pathways*, European Public Health Alliance, 13 mai 2016, internet (consulté le 23 juin 2016).

<http://epha.org/scientists-voice-concerns-about-adaptive-pathways/>

<sup>138</sup> Guido Rasi et H-G Eichler – EMA – Senior Medical Officer, *EMA response to a letter from a group of scientists clarifying the concept of adaptive pathways*, EMA/365120/2016, 16 Juin 2016, internet (consulté le 23 juin 2016).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2016/06/WC500208968.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/06/WC500208968.pdf)



## 2.2.6. Autres approches modernes de l'accès précoce

Il est intéressant de constater que l'AP s'inscrit dans un contexte global de nouvelles initiatives visant à favoriser l'accès précoce aux innovations thérapeutiques. Au-delà des nombreux programmes internationaux d'approches adaptatives déjà abordés (voir 2.1.2.), d'autres approches modernes et complémentaires existent.

Sans vouloir dresser ici la liste exhaustive de ces nouvelles approches, on peut néanmoins évoquer les principales initiatives suivantes :

### **Le *PR*iority Medicines scheme (PRIME).**

A l'initiative de l'EMA et de la CE, un premier document de réflexion pour consultation publique quant à un nouveau programme d'accès précoce dénommé PRIME est publié en octobre 2015<sup>139</sup>. L'idée est de développer une approche globale permettant, sur la base des outils réglementaires déjà disponibles, d'engager des avis scientifiques précoces (pouvant également impliquer des organismes payeurs) et d'interagir de façon « privilégiée » dès le début avec un Etat membre rapporteur. D'emblée, ce document laisse paraître que le projet PRIME est en priorité réservé aux petites et moyennes entreprises pharmaceutiques (statut *Small and Medium Enterprises* ou SME tel que défini par l'EMA) et aux innovations thérapeutiques développées dans le cadre de la recherche académique.

En février 2016 et à l'issue de la phase de consultation publique, l'EMA précise dans un nouveau document<sup>140</sup> les objectifs, les critères d'éligibilité (et les justifications à apporter), la procédure PRIME et les bénéfices potentiels du projet. Ainsi, il est indiqué que ce nouveau projet a pour objectifs d'améliorer le support scientifique et réglementaire précoce et en particulier lors des étapes clés du développement de médicaments présentant un intérêt majeur pour la santé publique. Les outils réglementaires devant être en priorité utilisés sont la procédure centralisée (accélérée) et l'AMMc. De plus, la nécessité d'une certaine souplesse quant aux données scientifiques devant être soumises pour la participation au programme PRIME est abordée puisque ces données seront considérées au cas par cas au vu de la variété des innovations thérapeutiques qui peuvent potentiellement être proposées.

---

<sup>139</sup> EMA – CHMP, *Reflection paper on a proposal to enhance early dialogue to facilitate accelerated assessment of priority medicines (PRIME)*, EMA/CHMP/57760/2015, 22 oct. 2015, internet (consulté le 23 juin 2016).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2015/10/WC500196065.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/10/WC500196065.pdf)

<sup>140</sup> EMA-CHMP, *Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority MEdicines (PRIME)*, EMA/CHMP/57760/2015, 25 fev. 2016, internet (consulté le 23 juin 2016).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2016/03/WC500202636.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/03/WC500202636.pdf)

Le projet PRIME est officiellement lancé le 4 mars 2016 suite à la publication d'un communiqué de presse de l'EMA<sup>141</sup>. Il est intéressant de constater que l'actuel Président du CHMP (Monsieur le Docteur Tomas Salmonson) considère que le programme PRIME ne « permettra pas seulement d'accélérer l'accès des patients [aux innovations thérapeutiques] mais permettra également d'assurer une utilisation efficiente des ressources disponibles ».

Il faut en effet considérer cette nouvelle approche comme un schéma stratégique global de l'EMA permettant de coordonner toutes les étapes et parties prenantes de l'accès à l'innovation thérapeutique. On ne peut donc pas, à l'heure actuelle, considérer que ce projet remplacera *in fine* le projet AP qui est avant tout un concept de développement clinique et réglementaire (en opposition au modèle conventionnel binaire de développement). Le projet PRIME pourrait donc inclure à l'avenir aussi bien des médicaments développés selon le modèle conventionnel que selon le modèle AP.

Par ailleurs, il est à noter que l'EMA s'est engagée à mener le projet PRIME « en transparence » et a publié dès juin 2016 des données permettant d'identifier le type de candidats-médicaments proposés et acceptés<sup>142</sup>. Cette différence de stratégie de communication en comparaison à celle adoptée pour le projet AP (pour lequel très peu d'informations précises quant aux candidats retenus et aux plans de développements acceptés sont données) est notable et permet notamment de connaître :

- Le nom du principe actif, l'(es) indication(s) prévue(s), le type de données soumises et le type de candidats (SME, recherche académique, ...) s'agissant des programmes retenus.
- Le type de substance (chimique, biologique,..., sans précision du nom du principe actif<sup>143</sup>), l'(es) indication(s) prévue(s), le type de données soumises et le type de candidats (SME, recherche académique, ...) s'agissant des programmes non-retenus.

A la date du 6 avril 2016, dix-huit programmes ont été soumis pour participer au projet PRIME. Seuls quatre d'entre eux ont été retenus (soit environ 20%) dont un programme en oncologie pour le traitement du lymphome diffus à cellules B, un en neurologie pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, un en immuno-rhumatologie pour le traitement des patients présentant des anticorps antineutrophiles

---

<sup>141</sup> EMA-Press Office, *Launch of PRIME – Paving the way for promising medicines for patients – New scheme supports European Commission priorities*, EMA/89921/2016, 4 mars 2016.

<sup>142</sup> EMA-Press Office, *Recommendations on eligibility to PRIME scheme – Adopted at the CHMP meeting of 23-26 May 2016*, EMA/345382/2016, 1 juin 2016.

<sup>143</sup> Précisons ici que le nom du principe actif n'est vraisemblablement pas mentionné s'agissant des programmes non-retenus pour le projet PRIME pour éviter toute communication publique « négative » sur ces candidats-médicaments pouvant par ailleurs potentiellement bénéficier d'une AMM en dehors du projet PRIME.

cytoplasmiques (risque de vascularites) et un en hématologie – hémostase pour le traitement des patients souffrant de lymphohistiocytose phagohémocytaire.

### ***Safe and Timely Access to Medicines for Patients (STAMP).***

Le comité d'experts STAMP de la CE, dont la première réunion plénière s'est tenue le 27 janvier 2015 à Bruxelles, poursuit plusieurs objectifs afin de permettre un accès sûr et rapide aux innovations thérapeutiques<sup>144</sup> :

- Fournir l'expertise et le conseil nécessaires à la mise en œuvre de la réglementation pharmaceutique.
- Permettre d'échanger les différentes opinions et expériences des Etats membres en matière d'initiatives (en particulier donc quant à l'accès précoce aux innovations thérapeutiques).
- Identifier les moyens permettant une utilisation plus efficiente des outils réglementaires déjà disponibles.
- Explorer les moyens d'améliorer le partage d'informations et la collaboration entre les différents Etats membres.

Ce comité, apparenté à un groupe de travail temporaire de la CE, est constitué d'experts permanents et d'experts ponctuels nommés par les différents Etats membres et l'EMA. Le STAMP a donc pour vocation de créer au niveau institutionnel un cadre de réflexion globale devant permettre une synergie d'actions entre les différentes initiatives en Europe favorisant l'accès précoce, dont le projet pilote AP de l'EMA.

Les différentes présentations effectuées auprès du STAMP, ainsi que le résumé des réunions sont systématiquement publiés et accessibles publiquement<sup>145</sup>.

---

<sup>144</sup> CE-STAMP, *Scope and operation of STAMP – 1<sup>st</sup> meeting of STAMP*, Bruxelles, 27 jan. 2015, internet (consulté le 16 juin 2016)

[http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp\\_stamp\\_agenda\\_point\\_2\\_mandate\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp_stamp_agenda_point_2_mandate_en.pdf)

<sup>145</sup> Voir le lien suivant (internet, consulté le 24 juin 2016) :

[http://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/stamp/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/stamp/index_en.htm)

## **Accelerated Development of Appropriate Patient Therapies, a Sustainable, Multi-stakeholders Approach from Research to Treatment outcomes (ADAPT SMART).**

La plateforme **ADAPT SMART**<sup>146</sup>, officiellement lancée le 4 septembre 2015 à Londres, regroupe l'ensemble des parties prenantes impliquées dans le modèle de développement AP à travers l'Europe. Constitué des organismes régulateurs, des HTA, des organismes payeurs, des industries pharmaceutiques, des représentants de la recherche académique, des professionnels de santé et des patients, ADAPT SMART est un projet spécifique mis en œuvre dans le cadre du programme **Innovative Medicines Initiative 2 (IMI-2)**<sup>147</sup>.

Ses objectifs sont nombreux et doivent notamment permettre<sup>148</sup> :

- D'identifier les programmes de développement adaptatif, d'en « tirer les leçons » et de créer des documents supports (du type recueil de connaissances sur l'AP) pour développer les concepts scientifiques et réglementaires de l'AP.
- D'identifier les défis scientifiques mais aussi les opportunités de l'AP et mettre en place des outils méthodologiques pour relever ces défis et bénéficier de ces opportunités.
- De faciliter une bonne compréhension commune (pour l'ensemble des parties prenantes) des impacts de l'AP, en comparaison du modèle conventionnel actuel de développement.
- De fournir à terme des recommandations et avis au programme IMI et plus généralement à l'ensemble des parties prenantes pour faciliter et encourager la mise en œuvre du modèle AP.

Par ailleurs, le projet ADAPT SMART est prévu pour une durée limitée de 30 mois.

---

<sup>146</sup> Voir le lien suivant internet, (consulté le 24 juin 2016) :

<http://adaptsmart.eu/>

<sup>147</sup> Le programme IMI-2 est la deuxième phase (de 2014 à 2024) d'un partenariat public-privé entre l'Union Européenne (finançant le programme à hauteur de 1638 millions d'euros) et l'industrie pharmaceutique en Europe (par l'intermédiaire de l'*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* ou EFPIA qui finance le programme à hauteur de 1425 millions d'euros). Le programme IMI doit permettre une collaboration optimale afin d'aligner les intérêts publics et les intérêts privés pour optimiser la recherche et le développement de solutions innovantes pour un ensemble de besoins médicaux précisément identifiés.

Voir le lien suivant (internet, consulté le 24 juin 2016) :

<https://www.imi.europa.eu/content/imi-2>

<sup>148</sup> En complément des éléments repris sur le site mentionné en note de bas de page N° 144, voir également les pages 23 et 24 du document suivant internet, (consulté le 24 juin 2016) :

[http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10\\_stamp3/4a\\_imi\\_presentation\\_stamp-final.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10_stamp3/4a_imi_presentation_stamp-final.pdf)

Enfin, il ne faut pas négliger les initiatives en matière d'harmonisation des critères considérés pour le prix et le remboursement des innovations thérapeutiques. En effet, pour un patient, l'accès précoce à un nouveau médicament n'est possible que si celui-ci obtient rapidement des conditions de prix et de remboursement auprès des organismes payeurs nationaux.

A ce sujet, citons juste deux initiatives principales en Europe :

***European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA).***

L'EUnetHTA<sup>149</sup> est un réseau permettant la collaboration scientifique et technique des organismes d'évaluation des technologies de santé et des organismes payeurs nationaux au sein de l'UE. Au total, 49 membres participent à ce réseau qui permet d'effectuer une évaluation pharmaco-économique commune. Cependant, les conditions de prix et de remboursement restent sous la compétence des autorités nationales. Le but est d'harmoniser les critères pris en compte pour évaluer la valeur d'une innovation thérapeutique et de proposer cette évaluation commune comme base de travail pour l'évaluation nationale.

***Competent Authorities on Pricing and Reimbursement (CAPR).***

Le CAPR<sup>150</sup> est le réseau des autorités compétentes en matière de fixation du prix et du remboursement des médicaments. Constitué officiellement en 2008 sous la volonté de la CE, ce réseau a pour vocations d'identifier, de partager et de discuter les expertises de chaque Etat membre, en particulier concernant les évaluations pharmaco-économiques complexes. Un certain nombre de sujets sont abordés, dont les problématiques potentielles en matière de prix et de remboursement dans le contexte de l'AP. Les orientations stratégiques du CAPR ne sont cependant pas contraignantes pour les Etats membres.

---

<sup>149</sup> Voir également le lien suivant internet, (consulté le 24 juin 2016) :

<http://www.eunetha.eu/>

<sup>150</sup> Dr. Karin Krauss, *The network of Competent Authorities on Pricing and Reimbursement (CAPR)*, Bruxelles, 5 mai 2015, internet (consulté le 25 juin 2016) :

[http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-05\\_stamp2/4b.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-05_stamp2/4b.pdf)

## Conclusion

Au regard des éléments développés dans cette thèse, il apparaît que les actuels modes d'accès précoces aux innovations thérapeutiques sont nombreux, tant au niveau national qu'au niveau Européen.

Considérant l'exemple des outils réglementaires déjà disponibles en France comme l'ATUn, l'ATUc, la RTU et les EC, ainsi que les mécanismes disponibles au niveau Européen tels que l'AMMe, l'AMMc, l'usage compassionnel et la procédure centralisée accélérée, la recherche d'une nécessaire synergie d'action requiert d'oser des solutions scientifiques et réglementaires originales (*regulatory sciences*), permettant également une approche plus collaborative.

C'est dans cet esprit que l'AP tente de proposer un changement profond de paradigme réglementaire mais aussi scientifique quant au développement des médicaments répondant à des besoins thérapeutiques particulièrement élevés.

En opposition au modèle conventionnel binaire de développement, la place de ce nouveau concept est donc de proposer une nouvelle approche de développement basée sur un continuum planifié de génération de données, en optimisant au cas par cas les voies réglementaires existantes.

L'AP est également une opportunité sans précédent d'établir avec l'ensemble des parties prenantes un diagnostic clair des limites actuelles de l'environnement général attendant à la mise sur le marché des médicaments.

## Bibliographie

### Publications et communications

<sup>2</sup> De Launet Q, Brouard A, Doreau C. *Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France*. Rev Hist Pharm. 2004;92(341):47–54.

<sup>5</sup> L. Montagnier, *Le Sida et la société française, décembre 1993*, Rapport au Premier Ministre. Mission Sida de L. Montagnier, coordination P.-M Trotot. La documentation française, Paris, P. 71-80.

<sup>35</sup> Chiara B. M. Platania, Luisa Di Paola, Gian M. Leggio, Giovanni L. Romano, Filippo Drago, Salvatore Salomone, Claudio Bucolo, *Molecular features of interaction between VEGFA and anti-angiogenic drugs used in retinal diseases: a computational approach*, Front. Pharmacol. 2015; 6: 248.

<sup>65</sup> Lignes directrices concernant les aspects scientifiques et les dispositions pratiques nécessaires pour la mise en œuvre du règlement (CE) N° 507/2006 de la Commission relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, EMEA, 5 dec. 2006.

<sup>68</sup> Eric Abadie, *L'accès précoce aux médicaments – Les mécanismes nationaux et européens : de l'autorisation à l'accès au marché*, soirée organisée par l'Association Française des Affaires Réglementaires et le Master professionnel AREIPS, 2 juillet 2015.

<sup>74</sup> Lignes directrices concernant les procédures pour la délivrance d'une AMM sous circonstances exceptionnelles relevant de l'article 14(8) du règlement (CE) N° 726/2004, EMEA, 15 déc. 2005.

<sup>77</sup> Alban Dhanani, *Different types of Marketing Authorisations in Centralised Procedures*, Master AREIPS, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, oct. 2014.

EMA, *Human medicines highlights 2015*; EMA, *Annual report 2014* et EMA, *Annual report 2013*.

<sup>79</sup> EMA, *Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of regulation (EC) N° 726/2004*, 19 juillet 2007.

<sup>84</sup> Lignes directrices concernant la procédure pour l'évaluation accélérée conformément à l'article 14(9) du règlement (CE) N° 726/2004, EMEA, 17 juillet 2006.

<sup>88</sup> EMA, *Road Map to 2015 – The European Medicines Agency's contribution to medicines, science and health*, 16 déc. 2010.

<sup>91</sup> HG Eichler and al., *Adaptive Licensing: taking the Next step in the evolution of drug approval*, Clinical Pharmacology & Therapeutics, volume 91 numéro 3, mars 2012.

<sup>97</sup> Weinberg AM, *Science and trans science*, Minerva 10(2): 209-222, 1972.

<sup>98</sup> Moghissi, AA; Straja, Sorin R.; Love, Betty R.; Bride, Dennis K.; Stough, Roger R., *Innovation in Regulatory Science: Evolution of a new scientific discipline*, Technology and Innovation 16 (2): 155–165. , 2014.

Alban Dhanani, *Concept de Regulatory Sciences*, Master AREIPS - Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 2015.

<sup>100</sup> A. Alan Moghissi and al., *Regulatory sunshine – Application of best available science concept and metrics for evaluation of scientific claims to regulatory transparency*, annexe I.

<sup>141</sup> EMA-Press Office, *Launch of PRIME – Paving the way for promising medicines for patients – New scheme supports European Commission priorities*, EMA/89921/2016, 4 mars 2016.

<sup>142</sup> EMA-Press Office, *Recommendations on eligibility to PRIME scheme – Adopted at the CHMP meeting of 23-26 May 2016*, EMA/345382/2016, 1 juin 2016.

## **Législations et réglementations**

<sup>1</sup> Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992, modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament, JORF, 11 déc. 1992.

<sup>3</sup> Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, dite loi Huriet, relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, JORF, 22 déc. 1988.

<sup>4</sup> Décret n° 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi Huriet, JORF, 29 sept. 1990.

<sup>6</sup> Décret n°94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique, JORF, 10 juill. 1994.

<sup>7</sup> Loi n° 96-452 du 28 mai 1996, portant diverses mesures d'ordre sanitaire, sociale et statutaires, JORF, 6 juill. 1996.

<sup>8</sup> Décret n° 98-578 du 8 juillet 1998 relatif aux autorisations d'importation et aux autorisations temporaires d'utilisation de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique, JORF, 11 juill. 1998.

<sup>9</sup> Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, JORF, 11 août 2004.



- <sup>11</sup> Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, JORF, 30 déc. 2011.
- <sup>12</sup> Décret n° 2013-66 du 18 janvier 2013 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation des médicaments, JORF, 2 janv. 2013.
- <sup>15</sup> CSS, art. L. 162-2
- <sup>17</sup> Décret n°2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code, JORF, 8 août 2004.
- <sup>18</sup> Règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, JOUE, 30 avr. 2004.
- <sup>20</sup> CSP, art. R. 5121-71-2
- <sup>21</sup> CSP, art. R. 5121-74
- <sup>22</sup> CSP, art. R. 5121-71-1
- <sup>30</sup> CSP, Art. L. 5121-12-1 créé par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, JORF, 30 déc. 2011.
- <sup>32</sup> Loi 2012-1404 du 17 décembre 2012 de financement de la sécurité sociale pour 2013, JORF, 18 déc. 2012.
- <sup>33</sup> Loi n°2014-892 du 8 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014, JORF, 9 août 2014.
- <sup>41</sup> Avis relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques, JORF, 13 mars 2015.
- <sup>42</sup> Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, JO L 121, 1<sup>er</sup> mai 2001.
- <sup>44</sup> Règlement (UE) N° 536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la Directive 2001/20/CE, JOUE, 27 mai 2014.
- <sup>46</sup> CSP, art. L. 1123-8, art. L. 1125-3, art. R. 1125-7 et art. R. 1123-32.
- <sup>47</sup> CSP, art. L. 1123-6.
- <sup>51</sup> CSP, art. R. 1123-37

<sup>52</sup> CSP, Arrêté du 22 septembre 2011 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, JORF, 5 oct. 2011.

<sup>53</sup> Indications détaillées portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de fin de l'essai clinique (« CT-1 »), JOUE, 19 mai 2011.

<sup>55</sup> Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain (« CT-3 »), JOUE, 11 juin 2011

<sup>57</sup> CSP, art. L.1123-11 et R. 1123-59

<sup>58</sup> CSP, art. R. 1123-33

<sup>60</sup> Règlement (CE) N° 507/2006 de la Commission du 29 mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) N° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, JOUE, 30 mars 2006.

<sup>72</sup> Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO L, 28 nov. 2001.

<sup>76</sup> Règlement (CE) N° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins, JO L 018, 22 jan. 2000.

## **Sites internet**

<sup>10</sup> Délibération N° 2014-410 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), JORF, 2 oct. 2014, internet (consulté le 15 oct. 2015) :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCnil.do?id=CNILTEXT000029616205>

<sup>19</sup> ANSM, *Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)*, internet (consulté le 2 nov. 2015) :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Faire-une-demande-d-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1#paragraph\\_15775](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Faire-une-demande-d-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1#paragraph_15775)

<sup>23</sup> ANSM, *Rapport d'activité 2014 de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*, internet (consulté le 14 nov. 2015) :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/bc11197087fe7895f7618197436fa64.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bc11197087fe7895f7618197436fa64.pdf)

<sup>25</sup> ANSM, Résumé des Caractéristiques du Produit du Lioresal® (baclofène), internet (consulté le 9 déc. 2015) :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60304050&typedoc=R>

<sup>26</sup> ANSM, *L'ANSM établit la RTU de Truvada dans la prophylaxie pré-exposition au VIH – Point d'information du 01/12/2015*, internet (consulté le 9 déc. 2015) :

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/L-ANSM-etablit-la-RTU-de-Truvada-dans-la-prophylaxie-pre-exposition-au-VIH-Point-d-information>

<sup>27</sup> EMA, Résumé des Caractéristiques du Produit du Truvada® (tenofovir), internet, (consulté le 9 déc. 2015) :

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000594/WC500043718.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000594/WC500043718.pdf)

<sup>28</sup> ANSM, *Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) - Principes et éléments d'information sur les modalités de mise en œuvre par l'ANSM*, Page 4, 2012, internet (consulté le 25 nov. 2015) :

[http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)

<sup>34</sup> EMA, Résumé des Caractéristiques du Produit de l'Avastin® (bevacizumab), internet (consulté le 11 déc. 2015) :

[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150330131500/anx\\_131500\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150330131500/anx_131500_fr.pdf)

<sup>36</sup> EMA, Résumé des Caractéristiques du Produit du Lucentis (ranibizumab®), internet (consulté le 11 déc. 2015) :

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000715/WC500043546.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf)

<sup>37</sup> EMA, Résumé des Caractéristiques du Produit de l'Eylea® (aflibercept), internet (consulté le 11 déc. 2015) :

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002392/WC500135815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf)

<sup>38</sup> ANSM, *Liste des spécialités faisant actuellement l'objet d'une RTU*, internet (consulté le 1<sup>er</sup> déc. 2015) :

<http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/AVASTIN-R-25-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion>

<sup>39</sup> Roche, *courriers de réponses du laboratoire Roche au Directeur Général de l'ANSM du 20 janv. 2015 et du 22 juin 2015*, internet (consulté le 1<sup>er</sup> déc. 2015) :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b55c91eeb29458fb0c45445e84c6aacd.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b55c91eeb29458fb0c45445e84c6aacd.pdf)

<sup>40</sup> ANSM, *Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) d'Avastin® dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge dans sa forme néovasculaire – protocole de suivi des patients*, sep. 2015, internet (consulté le 1<sup>er</sup> déc. 2015) :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/49c1beec1315276b8d7c5e314d362ce5.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/49c1beec1315276b8d7c5e314d362ce5.pdf)

<sup>54</sup> ANSM, *Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante – Mise en place et conduite d'essais de médicaments en France - Tome I - Version 1.2.*, internet (consulté le 23 déc. 2015) :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/db5d829a71b0a28c91b014547a45052c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/db5d829a71b0a28c91b014547a45052c.pdf)

<sup>66</sup> Sophie Joubert ; *Accélération de l'accès à l'innovation pharmaceutique : Etat des lieux et perspectives ; mémoire du diplôme d'études spécialisées de Pharmacie / thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie ; UFR des Sciences Pharmaceutiques et ingénierie de la santé d'Angers*, 6 nov. 2015, internet, (consulté le 6 jan. 2016) :

<http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20061382/2015PPHA5045/fichier/5045F.pdf>

<sup>69</sup> Michael Berntgen, *Early access tools: accelerated assessment and conditional marketing authorisation*, diapositive 7, EMA-EuropaBio Information Day, 15 oct. 2015, internet, (consulté le 16 jan. 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2015/11/WC500196321.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2015/11/WC500196321.pdf)

<sup>82</sup> EMA, *Compassionate use*, internet (consulté le 26 jan. 2016) :

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000293.jsp&mid=WC0b01ac058007e691](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&mid=WC0b01ac058007e691)

<sup>86</sup> EMA, *Pilot project on Adaptive Licensing* (EMA/254350/2012), Senior Medical Officer, 19 mars 2014 (consulté le 28 janv. 2016).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163409.pdf)

<sup>94</sup> EMA, *Guidance for companies considering submission to the adaptive pathways pilot* (EMA/707235/2015), 9 nov. 2015, internet (consulté le 18 fev. 2016).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2015/11/WC500196726.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196726.pdf)

<sup>101</sup> EMA Human Medicines Research & Development Support, *Questions and answers following the initial experience of the Adaptive Licensing Pilot project* (EMA/417706/2014), 10 sept. 2014, internet (consulté le 28 jan. 2016).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/09/WC500172810.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/09/WC500172810.pdf)

<sup>107</sup> EMA, *Adaptive pathways to patient : report on the initial experience of the pilot project* (EMA/758619/2014), 15 déc. 2014, internet (consulté le 28 jan. 2016).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2014/12/WC500179560.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500179560.pdf)

<sup>117</sup> H.G. Eichler, *From Adaptive Licensing to Adaptive Pathways*, ANSM ; Paris; sep. 2014, internet (consulté le 5 avril 2016).

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/acab480f1f547bc73cc20459d3dc089f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/acab480f1f547bc73cc20459d3dc089f.pdf)

<sup>118</sup> Peter Arlett, *Update on Real World Evidence Data Collection*, EMA-STAMP, 10 mars 2016, internet (consulté le 15 mai 2016).

[http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2016-03\\_stamp4/4\\_real\\_world\\_evidence\\_ema\\_presentation.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2016-03_stamp4/4_real_world_evidence_ema_presentation.pdf)

<sup>127</sup> EMA, *Final report on the adaptive pathways pilot*, EMA/276376/2016, 28 juillet 2016, internet (consulté le 11 août 2016) :

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf)

<sup>133</sup> EMA, *Replies from Member States to the questionnaire on Adaptive Pathways pilot project, 4th meeting of the STAMP expert group*, Bruxelles, 10 mars 2016, internet (consulté le 10 juin 2016).

[http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2016-03\\_stamp4/5a\\_adaptive\\_pathways\\_stamp\\_questionnaire\\_summary\\_of\\_responses.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2016-03_stamp4/5a_adaptive_pathways_stamp_questionnaire_summary_of_responses.pdf)

<sup>137</sup> Pr. Silvio Garattini et al., *Scientists voice concerns about Adaptive Pathways*, European Public Health Alliance, 13 mai 2016, internet (consulté le 23 juin 2016).

<http://epha.org/scientists-voice-concerns-about-adaptive-pathways/>

<sup>138</sup> Guido Rasi et H-G Eichler – EMA – Senior Medical Officer, *EMA response to a letter from a group of scientists clarifying the concept of adaptive pathways*, EMA/365120/2016, 16 juin 2016, internet (consulté le 23 juin 2016).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2016/06/WC500208968.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/06/WC500208968.pdf)

<sup>139</sup> EMA – CHMP, *Reflection paper on a proposal to enhance early dialogue to facilitate accelerated assessment of priority medicines (RPIME)*, EMA/CHMP/57760/2015, 22 oct. 2015, internet (consulté le 23 juin 2016).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2015/10/WC500196065.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/10/WC500196065.pdf)

<sup>140</sup> EMA-CHMP, *Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of Priority Medicines (PRIME)*, EMA/CHMP/57760/2015, 25 fev. 2016, internet (consulté le 23 juin 2016).

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2016/03/WC500202636.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/03/WC500202636.pdf)

<sup>144</sup> CE-STAMP, *Scope and operation of STAMP – 1<sup>st</sup> meeting of STAMP*, Bruxelles, 27 jan. 2015, internet (consulté le 16 juin 2016).

[http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp\\_stamp\\_agenda\\_point\\_2\\_mandate\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/stamp_stamp_agenda_point_2_mandate_en.pdf)

<sup>145</sup> Internet (consulté le 24 juin 2016) :

[http://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/stamp/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/stamp/index_en.htm)

<sup>146</sup> Internet (consulté le 24 juin 2016) :

<http://adaptsmart.eu/>

<sup>147</sup> Internet, (consulté le 24 juin 2016) :

<https://www.imi.europa.eu/content/imi-2>

<sup>148</sup> Internet (consulté le 24 juin 2016) :

[http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10\\_stamp3/4a\\_imi\\_presentation\\_stamp-final.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-10_stamp3/4a_imi_presentation_stamp-final.pdf)

<sup>149</sup> Internet (consulté le 24 juin 2016) :

<http://www.eunethta.eu/>

<sup>150</sup> Dr. Karin Krauss, *The network of Competent Authorities on Pricing and Reimbursement (CAPR)*, Bruxelles, 5 mai 2015, internet (consulté le 25 juin 2016) :

[http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-05\\_stamp2/4b.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp/2015-05_stamp2/4b.pdf)

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2015/2016

**Nom : DALLE**

**Prénom : Martin**

**Titre de la thèse :**

**Modes d'accès précoces en Europe : quelle place pour l'*Adaptive Licensing / Adaptive Pathways* ?**

**Mots-clés :**

**Accès précoces, *Adaptive Licensing / Adaptive Pathways*, Autorisation Temporaire d'Utilisation, Recommandation Temporaire d'Utilisation, Essais cliniques, Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle, Autorisation de Mise sur le Marché sous circonstances exceptionnelles, usage compassionnel européen, procédure centralisée accélérée, *Regulatory Sciences*, Modèle binaire, Modèle adaptatif, « Moment magique », Continuum de développement, données de « vie réelle ».**

**Résumé :**

L'accès précoce aux innovations thérapeutiques est un enjeu majeur pour les patients, l'industrie pharmaceutique et les autorités de santé. Cependant l'utilisation optimale des modes d'accès précoces déjà disponibles ne fournit pas systématiquement la synergie escomptée face à une complexification croissante des contraintes de développement des médicaments. Dès lors, de nouvelles approches plus globales et plus collaboratives tentent d'apporter des solutions originales. L'analyse synthétique des modes d'accès précoces en France et en Europe (**Partie 1**) permet par la suite d'évaluer la place possible de l'*Adaptive Licensing / Adaptive Pathways* dans la stratégie moderne de l'accès précoce aux innovations thérapeutiques (**Partie 2**).

**Membres du jury :**

**Président :** TARTAR, André, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille II).

**Assesseur :** PERROY-MAILLOLS, Anne-Catherine, Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille II).

**Membre extérieur :** DHANANI, Alban, Directeur Adjoint – Direction INFHEP, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).