

## Table des matières

Table des matières .....	10
Liste des Figures.....	15
Liste des tableaux .....	16
Liste des Abréviations .....	17
I. Introduction .....	19
II. Mise sur le marché d'un médicament en France : du développement à l'enregistrement	19
1. Les phases du développement d'un médicament .....	19
1.1 La phase de découverte de la molécule .....	20
1.2 La phase de recherche préclinique [7].....	21
1.3 La phase de recherche clinique [7].....	23
1.3.1 Phase I des essais cliniques.....	25
1.3.2 Phase II des essais cliniques .....	26
1.3.3 Phase III des essais cliniques .....	26
1.3.4 Phase IV des essais cliniques .....	26
1.4 Rédaction du dossier de demande d'AMM.....	27
1.4.1 Le CTD et e-CTD .....	27
1.4.2 Composition du dossier de demande d'AMM .....	28
2. Les différentes procédures d'enregistrement du médicament en vue de l'obtention d'une AMM en France .....	30
2.1 La procédure nationale .....	30
2.2 Les procédures communautaires .....	31
2.2.1 Les instances Européennes .....	31
2.2.2 La procédure centralisée .....	32
2.2.3 La Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP) .....	35
2.2.4 La Procédure Décentralisée (DCP) .....	37
2.2.5 Procédure de « Repeat use » RUP .....	40
3. Critères d'octrois d'une AMM .....	40
III. Les dispositifs d'accès précoce en France.....	41
1. AMM Conditionnelle (CMA) [50] [51] .....	42
1.1 Procédure d'évaluation d'une AMM conditionnelle.....	43
1.1.1 Rapport bénéfice/risque (B/R) positif.....	43
1.1.2 Il est probable que le demandeur pourra fournir par la suite les données cliniques complètes. ....	44

1.1.3	Le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits .....	44
1.1.4	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. ....	45
1.2	Etat des lieux des CMAs .....	46
2.	AMM sous circonstances exceptionnelles .....	47
2.1	Procédure d'évaluation d'une AMM sous circonstances exceptionnelles .....	47
2.2	Etat des lieux .....	49
3.	Comparaison AMM conditionnelle et AMM sous circonstance exceptionnelle [59]	50
4.	Evaluation accélérée [60] [61] .....	51
4.1	Procédure.....	51
4.1.1	La demande d'évaluation accélérée .....	51
4.1.2	Evaluation d'une demande d'AMM selon la procédure d'évaluation accélérée .....	53
4.1.3	Etat des lieux [54] .....	53
5.	L'ATU .....	54
5.1	Historique .....	54
5.1.1	Les médicaments importés.....	54
5.1.2	Les médicaments en cours de développement .....	55
5.2	Cadre réglementaire tel que nous le connaissons aujourd'hui .....	57
5.3	L'ATU nominative .....	59
5.3.1	Procédure de demande d'une ATUn.....	59
5.3.2	Rôle des différents acteurs dans le cadre d'une demande d'ATU nominative	61
5.4	L'ATU de cohorte .....	63
5.4.1	Procédure .....	63
5.4.2	Modalité d'information du patient et initiation du traitement .....	64
5.4.3	Rôle des différents acteurs intervenant dans le cadre d'une ATUc .....	65
5.5	ATUc et ATUn : deux procédures, mais des similitudes .....	66
5.5.1	Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations .....	66
5.5.2	Rapport de synthèse .....	66
5.5.3	Prescription, dispensation et importation, le cas échéant .....	67
5.5.4	Pharmacovigilance .....	68
5.5.5	Renouvellement d'une ATU .....	68

5.5.6	Etat des lieux des ATUs.....	69
5.5.7	Post-ATU .....	69
6.	La RTU.....	71
6.1	Procédure d’octroi d’une RTU.....	72
6.2	Prescription et délivrance d’un médicament bénéficiant d’une RTU .....	73
IV.	Les dispositifs d’accès précoce à l’étranger : Europe et Etats-Unis .....	75
1.	Europe .....	76
1.1	L’usage compassionnel .....	76
1.1.1	Principes.....	76
a.	L’usage compassionnel.....	76
b.	L’usage compassionnel nominatif .....	77
1.1.2	Notification des EMs et avis de l’EMA.....	78
1.1.3	Etats des lieux de l’usage compassionnel en Europe.....	81
1.2	PRIME : PRIority Medicine [130] [131].....	82
1.2.1	Historique et principe.....	82
1.2.2	Eligibilité.....	83
a.	Répond à un besoin médical non satisfait.....	83
b.	Possède un potentiel à répondre à des besoins médicaux non satisfaits pour maintenir et améliorer la santé .....	83
1.2.3	A quel moment la demande doit-elle être faite ? .....	84
1.2.4	Procédure de demande et d’évaluation d’une demande d’éligibilité au dispositif PRIME.....	85
1.2.5	Soutien apporté par le programme .....	87
a.	Nomination du rapporteur.....	87
b.	Point de contact dédié à l’EMA .....	87
c.	Réunion de lancement.....	88
d.	Les avis scientifiques .....	88
1.3	Etat des lieux de PRIME .....	89
2.	USA.....	90
2.1	L’« expanded access », accès élargi ou usage compassionnel .....	90
2.1.1	Historique et principe.....	90
2.1.2	Catégories d’EA.....	92
a.	L’EA individuel [141] [142] .....	92
i.	IND pour un patient unique .....	93
ii.	Protocole pour un patient unique .....	93

iii.	EA d'urgence .....	93
b.	EA de population de patients de taille intermédiaire [141] [144] [145]...	94
i.	L'IND pour une population de patients de taille intermédiaire .....	95
ii.	Le protocole pour une population de patients de taille intermédiaire.....	95
c.	AE pour une population généralisée [141] [146] .....	95
i.	IND pour une utilisation généralisée .....	96
ii.	Protocole de traitement .....	96
2.1.3	Procédure de demande d'EA .....	96
a.	Acteurs intervenant dans le programme d'EA [140] [147] .....	96
i.	La FDA .....	96
ii.	Les patients .....	96
iii.	Les médecins.....	97
iv.	Les fabricants .....	97
v.	Les IRBs.....	98
vi.	Les payeurs .....	98
vii.	Les systèmes de santé .....	98
b.	Procédure de demande d'EA [147] [145].....	99
i.	Étape 1 : Identification.....	99
ii.	Étape 2: La demande.....	100
iii.	Étape 3 : Traitement.....	101
iv.	Étape 4: Suivi du traitement.....	102
2.1.4	Quelques chiffres .....	103
2.2	Programmes pour une disponibilité accélérée.....	104
2.2.1	Principe et historique [150].....	104
2.2.2	Conditions principales des programmes de disponibilité accélérée[150].	104
a.	Condition grave.....	104
b.	Traitement disponible .....	105
c.	Besoin médical non satisfait .....	106
2.2.3	Description des quatre programmes disponibles .....	107
a.	« Fast track designation » [152] [150] [153] .....	107
i.	Critères de qualification pour la « Fast track designation ».....	107
ii.	Caractéristiques de la désignation accélérée.....	108
b.	« Priority review » ou évaluation prioritaire [152] [150] [154] .....	109
i.	Critères d'éligibilité pour la désignation d'examen prioritaire .....	110

ii.	Caractéristiques de la désignation d'évaluation prioritaire.....	111
c.	« Breakthrough Therapy »[152] [150] [155] .....	111
i.	Critères de qualification pour la désignation de « Breakthrough Therapy » 111	
ii.	Caractéristiques de la désignation de «Breakthrough Therapy».....	114
d.	« Accelerated approval » ou évaluation accélérée [152] [150] [156].....	114
i.	Critères d'éligibilité à une approbation accélérée.....	115
ii.	Critères d'évaluation d'une approbation accélérée.....	116
iii.	Conditions à respecter pour un médicament ayant obtenue une AMM selon une évaluation accélérée.....	118
Conclusion.....		120
Bibliographie.....		122
ANNEXES .....		132
Serment de Galien .....		146

## Liste des Figures

Figure 1 : Processus de développement d'un médicament [4] .....	20
Figure 2 : Triangle du CTD [22] .....	28
Figure 3 : Calendrier de la procédure nationale[27] .....	31
Figure 4 : Calendrier de la PC [39] .....	34
Figure 5: Calendrier d'une MRP .....	36
Figure 6: Délivrance de l'AMM nationale par les CMSs .....	36
Figure 7 : Première étape de l'évaluation d'une demande d'AMM selon la DCP.....	38
Figure 8: Deuxième étape de l'évaluation d'une demande d'AMM selon la DCP.....	39
Figure 9: Phase nationale de la DCP .....	39
Figure 10: Place de l'ATU et de la RTU au sein du cycle de vie du médicament [48] .....	41
Figure 11: Mise à disposition d'un médicament en développement[48].....	58
Figure 12 : Parcours d'accès au marché et aux patients[73].....	58
Figure 13 : Arbre de décision[80] .....	62
Figure 14: Procédure de demande d'éligibilité à PRIME[132] .....	85
Figure 15 : Place du patient dans le programme d'EA .....	97
Figure 16: Présentation d'une page du site clinicaltrial.gov qui répertorie les EAs disponibles[147].....	102
Figure 17: Taux d'autorisation d'EA en fonction des centres d'évaluation de la FDA de 2012 à 2016.....	103

## Liste des tableaux

Tableau 1: Date d'implémentation du format e-CTD en Europe en fonction de la procédure d'AMM [20] .....	28
Tableau 2: Avis positif du CHMP pour une CMA et passage à l'AMM standard (hors retrait) [53] .....	46
Tableau 3 : Avis positif du CHMP pour l'octroi d'une AMM sous circonstances exceptionnelles .....	49
Tableau 4 : Comparatif AMM conditionnelle et AMM sous circonstances exceptionnelles ..	50
Tableau 5 : Avis positif du CHMP d'une demande d'AMM évaluée selon la procédure accélérée et demande reçue par l'EMA .....	53
Tableau 6: Bilan des ATUn [90] .....	69
Tableau 7 : Bilan des ATUc [90] .....	69
Tableau 8: Temps médian d'approbation d'une nouvelle substance active pour six agences réglementaires entre 2010 et 2019 [103].....	75
Tableau 9 : Avis positif de l'EMA s'agissant d'une demande d'avis pour un usage compassionnel [119] [120] [104][121] [122].....	81
Tableau 10 : Chiffre clefs du programme PRIME de 2016 à 2019[53].....	89
Tableau 11 : Promoteur en charge de la demande en fonction du type d'EA .....	99

## Liste des Abréviations

AC	Autorité Compétente
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products = Médicament de Thérapie Innovante
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATUn	Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
CAT	Committee for Advanced Therapies = Comité des Médicaments de Thérapie Innovante
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CDER	Center for Drug Evaluation and Research = Centre d'évaluation et de recherche des médicaments
CE	Commission Européenne
CFR	Code of Federal Regulations = Code Fédérale des Réglementations
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use = Comité des Médicaments à Usage Humain
CMA	Conditionnal Marketing Authorisation = AMM conditionnelle
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls = Chimie, Fabrication et Controls
CMDh	Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human = Groupe de Coordination pour les Procédures de Reconnaissance Mutuelle et Décentralisée – médicaments humains
CMS	Concerned Member State = EM Concerné
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products = Comité des Médicaments Orphelins
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRPV	Centres Régionaux de Pharmacovigilance
CSP	Code de la Santé Publique
CTD	Common Technical Document = Dossier Technique Commun
DCP	Procédure Décentralisée
DE50	Dose Efficace 50
DG	Directeur Général
DL50	Dose Létale 50
DSUR	Development Safety Update Report = rapport de sécurité du médicament en cours de développement
EA	Expanded Access = Accès Elargi
e-CTD	Electronic Common Technical Document = Dossier Technique Commun Electronique
EI	Effet Indésirable
EM	Etat Membre
EMA	European Medicines Agency = Agence Européenne des Médicaments
EMA	European Medicines Agency = Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments
EPAR	European Public Assesment Report = Rapport d'Evaluation Publique Européen



FD&C Act	Federal Food, Drug, and Cosmetic Act = Loi Fédérale sur les Aliments, les Médicaments et les Cosmétiques
FDA	Food and Drug Administration = Administration Américaine chargée des Aliments et des Médicaments
GIPP	Groupement d'Importation des Produits Pharmaceutiques
ICH	International Council for Harmonisation = Conseil International de l'Harmonisation
IMM	Irreversible Morbidity or Mortality = Morbidité Irréversible ou Mortalité
IND	Investigational New Drug = Nouveau Médicament Expérimental
IRB	Institutional Review Boards = Comité d'Examen Institutionnel
ME	Médicament Expérimental
MRFG	Mutual Recognition Facilitation Group = Groupe de Facilitation de la Reconnaissance Mutuelle
MRP	Procédure de Reconnaissance Mutuelle
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level = dose la plus forte n'entraînant aucun effet indésirable
NOEL	No Observed Effect Level = dose la plus forte n'entraînant aucun effet du tout
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCHP	Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris
PD	Pharmacodynamique
PDCO	Paediatric Committee = Comité Pédiatrique
PF	Produit Fini
PGR	Plan de Gestion des Risques
PME	Petite et Moyenne Entreprise
PMR	Plan de Minimisation du Risque
PN	Procédure Nationale
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = Comité d'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance
PSUR	Periodic Safety Updates Report = rapport périodique actualisé de pharmacovigilance
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
PUT	Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information
PV	Pharmacovigilance
QIDP	Qualified Infectious Disease Product = Produit agréé pour les maladies infectieuses
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
RMS	Reference Member State= EM de référence
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SA	Substance Active
SAWP	Scientific Advice Working Party = Groupe de Travail Avis Scientifique
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise
UE	Union Européenne
USA	United States of America = Etats Unis d'Amérique

## **I. Introduction**

Le médicament n'est pas un produit comme les autres, sa définition est régie par le Code la Santé Publique (CSP) et il obéit à une réglementation très stricte et est très surveillé.

En France, un médicament doit faire l'objet d'une **Autorisation de Mise sur Marché (AMM)** afin d'être commercialisé [1] et ce depuis la loi du 11 septembre 1941 qui institue un visa aux spécialités pharmaceutiques. Cette autorisation peut être délivrée par l'**Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)** ou par la **Commission Européenne (CE)** après avis de l'**Agence Européenne des Médicaments (EMA)** ce qui conduit respectivement à une **AMM nationale ou communautaire** [2].

Cette procédure d'enregistrement auprès des autorités de santé (phase incluse au sein d'un « processus administratif » long) est précédée par la recherche et le développement du médicament, long et onéreux. Ce n'est qu'à l'issue de ces différentes phases que les médicaments peuvent être utilisés en ville ou à l'hôpital.

Cependant, afin de permettre aux patients d'accéder plus précocement à certains traitements, les autorités de santé ont créé différents dispositifs et AMMs. L'éligibilité à ces dispositifs et AMMs est soumise à certaines conditions, tous les traitements ne peuvent donc pas y prétendre.

La première partie de ce document traitera des différentes **étapes du développement du médicament**, de la phase de recherche à la phase d'enregistrement en vue de l'obtention d'une AMM en France. La seconde partie s'intéressera aux **dispositifs d'accès précoce en France**. Pour finir, les **dispositifs d'accès précoce** mis en place dans les autres régions du monde et notamment en **Europe** et aux **Etats-Unis d'Amérique (USA)** seront présentés.

Uniquement les médicaments à usage humain sont traités dans la suite du document.

## **II. Mise sur le marché d'un médicament en France : du développement à l'enregistrement**

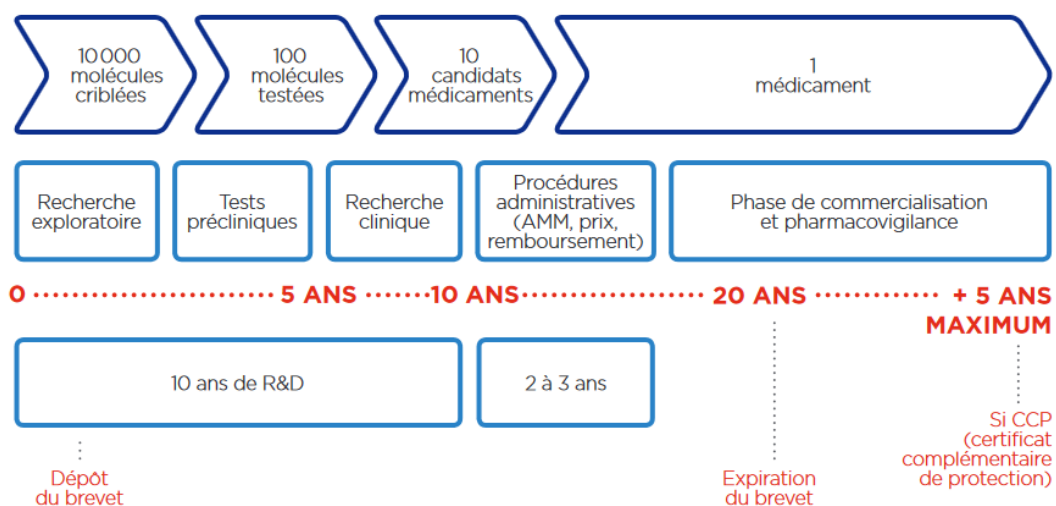
### **1. Les phases du développement d'un médicament**

Le développement d'un médicament suit un parcours long et très coûteux (jusqu'à plusieurs centaines de millions d'euros en fonction du médicament développé), et chacune de ces étapes est encadrée par la loi. Ce développement dure **environ une dizaine d'années**, mais cela peut varier en fonction du type de molécule développée (chimique ou biologique), du degré d'innovation du médicament (nouvelle molécule, nouvelle forme pharmaceutique, générique, médicament de thérapie innovante...) ainsi que de la pathologie (pathologie déjà traitée ou maladie orpheline sans traitement existant).

Ce processus est composé de **différentes étapes** : la première correspond à la découverte de la molécule, suivi par les premiers essais dits « précliniques » sur des cellules en culture (*in vitro*) et chez l'animal (*in vivo*) puis les essais cliniques chez l'homme, pour aboutir à l'enregistrement du médicament et à l'obtention de son AMM. Sur **10 000 molécules criblées** pendant la

première étape du développement, **1 seule molécule** parviendra à devenir un médicament, les autres molécules étant éliminées pendant les différentes phases du développement pour cause de **rapport bénéfice/risque négatif** [3]. Il est important pour les entreprises d'arrêter le développement d'un médicament avec un rapport bénéfice risque négatif le plus précocement pendant son développement afin de limiter l'impact financier.

*Figure 1 : Processus de développement d'un médicament [4]*



Source : Leem.

Il est important de noter qu'après l'obtention de l'AMM, le « **processus administratif** » n'est pas terminé. En effet, des procédures de fixation de prix et/ou de demande de remboursement interviennent, rallongeant ainsi la mise à disposition du médicament aux patients.

Entre 2015 et 2018, en France, ce délai moyen de disponibilité (date d'obtention de l'AMM et date de mise à disposition des patients) était de 566 jours et variait entre 300 et 650 jours, plaçant la France au 19<sup>ème</sup> rang sur 28 pays européens. Dans le top 3 des pays avec un temps de mise à disposition court, on retrouve l'Allemagne, le Danemark et les Pays-Bas avec respectivement une moyenne de 127 jours, 154 jours et 158 jours. En effet, en fonction des pays ce délai moyen peut être multiplié par 6. Plus généralement, les patients d'Europe du Nord et de l'Ouest accèdent à de nouveaux produits 100 à 350 jours après l'AMM et les patients principalement en Europe du Sud et de l'Est entre 600 et 850 jours.[5]

## **1.1 La phase de découverte de la molécule**

Les axes de recherche de la molécule peuvent être initiés par :

- Les résultats de **la recherche fondamentale** qui peut être menée dans les hôpitaux, les laboratoires d'université ou les entreprises,
- L'étude des **besoins médicaux exprimés** (lutter contre une pathologie en particulier, une épidémie) ou
- La **stratégie de l'entreprise** (entreprise axée sur le développement de médicaments en onco-immunologie par exemple).

Cette phase de recherche peut être conduite en interne ou en collaboration avec différentes entités par l'intermédiaire de **partenariat privé ou public** (CNRS, INSERM, université...).

Les molécules identifiées sont ensuite soumises au « screening », batterie de tests systématique qui permet l'identification de leurs **propriétés chimiques et pharmacologiques**. A ce stade, il ne reste qu'une centaine de molécules sur les 10 000 testées. Les molécules conservées vont continuer d'être étudiées lors des prochaines étapes. Le **dépôt des brevets** intervient durant cette phase, l'objectif étant de protéger commercialement l'innovation.

La **durée de protection** d'un brevet est de **20 ans** à compter de la date de dépôt de la demande. La particularité du médicament est qu'au moment de ce dépôt une dizaine d'années de développement est encore nécessaire avant que le médicament ne soit commercialisé. Le médicament est alors protégé qu'environ une dizaine d'années à partir de l'obtention de son AMM. Afin de palier à la durée exceptionnellement longue de cette recherche, un **Certificat Complémentaire de Protection (CCP)** peut être accordé pour le médicament afin de prolonger la durée du brevet de 5 ans maximum. [6]

## **1.2 La phase de recherche préclinique [7]**

La phase préclinique est définie par l'ensemble des études réalisées ***in vitro*** (cellules, organes isolés, tissus...) et ***in vivo*** (chez l'animal). Il s'agit de la phase qui précède les essais réalisés chez l'Homme, **préalable scientifique et éthique** qui peut durer entre **2 et 3 ans**.

**L'*in vitro*** met notamment en évidence la réponse pharmacologique et le mécanisme d'action et prévoit un bénéfice clinique ultérieur. En effet l'*in vitro* permet d'avoir une information précoce, reproductible et ciblée. Depuis les années 80, de plus en plus de modèles voient le jour car l'expérimentation *in vitro* possède de nombreux avantages, et notamment de limiter le nombre d'animaux utilisés lors des tests *in vivo* (pression sociétale avec les associations de défense des animaux, économie de temps et d'argent). Cependant, il n'est pas possible de s'affranchir de **l'expérimentation animale**. En effet, l'*in vitro* possède certaines limites, comme par exemple, l'extrapolation à l'Homme peut soulever plus de questions que l'*in vivo*, il s'agit de système isolé, simplifié et déconnecté de l'environnement physio/pathologique et certains modèles peuvent parfois être très onéreux et posséder une origine animale.

Il n'existe pas de protocole obligatoire standardisé pour les expérimentations animales, uniquement des **lignes directrices** (guidelines ICH (International Council for Harmonisation), EMA et FDA (Food and Drug Administration), OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques), comité d'éthique, règle des 3R...) qui permettent une convergence des méthodologies, des outils analytiques et de l'éthique animale.

De plus ces tests doivent être réalisés selon les **Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)**. Ces pratiques ont pour but d'assurer la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées à des fins réglementaires. Reconnues au niveau international, elles permettent de limiter la reproduction d'études équivalentes et de réduire l'utilisation des animaux de laboratoire.

L'objectif de ces études non clinique est de **fixer les conditions de la première administration à l'homme**. Pour cela, différents tests sont réalisés :

- **Toxicologiques :**

- Les études de **toxicité aiguë** permettent la mise en évidence des effets toxiques de la molécule et leur apparition en fonction du temps après l'administration d'une dose unique. Des paramètres importants sont calculés : la DL50 (Dose Létale 50, dose tuant 50% des animaux traités dans un temps déterminé), la dose la plus forte n'entraînant aucun effet indésirable (« no observable adverse effect level » (NOAEL)) et la dose la plus forte n'entraînant aucun effet du tout (« no observed effect level » (NOEL)).
- **Les études de toxicité à doses répétées** sont réalisées sur au moins 2 espèces animales, dont une non rongeur. L'étude est généralement réalisée avec 3 doses et sa durée est dépendante de l'indication et de la durée de traitement chez l'Homme. L'objectif est de déterminer la nature et la fréquence des effets toxiques.
- **Les études de toxicité de la reproduction** étudient la fertilité, le développement embryonnaire et fœtal, le pouvoir tératogène et le développement prénatal et post natal.
- **Les études de mutagenèse** permettent de détecter des effets mutagènes avec notamment la réalisation de deux types de tests obligatoires : test de mutations géniques et test d'aberration chromosomique. En effet, il est important de savoir si le futur médicament est susceptible d'entraîner des mutations génétiques soit pour le patient lui-même, soit pour ses descendants.
- **Les études de carcinogénicité** sont des études longues, qui permettent de mettre en évidence le pouvoir tumorigène du médicament.
- **Les études de toxicologie locale** sont réalisées en fonction de la voie d'administration et de l'utilisation thérapeutique du médicament.

- **Pharmacodynamiques :**

La pharmacodynamie préclinique permet d'étudier les **effets de la molécule sur les cibles cellulaires ou subcellulaires** mais également ces interactions. A savoir, la relation effet-dose et effet-temps, dose efficace 50 (DE50), dose entraînant 50% de l'effet maximum et le mécanisme d'action de la molécule.

Des modèles *in vivo* et *in vitro* sont utilisés dans ces études de pharmacodynamie préclinique. Les modèles animaux doivent être les plus représentatifs possible des systèmes et maladies humaines. On entend par modèle animal, un animal qui a une maladie similaire à celle d'un humain et dont on se sert comme modèle pour étudier l'affection.

- **Pharmacocinétiques :**

La pharmacocinétique animale étudie le **comportement des molécules dans l'organisme animal** mais également son devenir au sein de l'organisme. Celui-ci est divisé en 4 étapes, connue notamment sous l'acronyme ADME :

- Absorption,
- Distribution,
- Métabolisme, transformation de la molécule en métabolites actifs ou non,
- Elimination.

Ces études sont utiles pour décider de la formulation galénique pour le passage à l'Homme et le choix des doses.

Les résultats des études précliniques sont très importants. En effet, un **principe de précaution** est appliqué, si les résultats chez l'animal sont négatifs, c'est-à-dire, une toxicité, une absence d'effet thérapeutique et/ou une pharmacocinétique défavorable, l'expérimentation sur l'Homme (phase clinique) ne sera pas menée. Cependant, lorsque les résultats sont positifs, ils permettent de définir les **conditions de la première utilisation chez l'Homme**, à savoir la posologie, la voie d'administration et la forme pharmaceutique.

Il faut noter que s'agissant d'études spécifiques, la grande majorité de celles-ci sont soustraitées auprès de prestataires de service externes.

L'ensemble des données recueillies lors des études précliniques sera compilé dans le module 4 du dossier CTD (Common Technical Document), format du dossier de demande d'AMM.

### **1.3 La phase de recherche clinique [7]**

Les essais cliniques interviennent juste avant la phase de constitution et de dépôt du dossier de demande d'AMM, et permettent d'**évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament chez des volontaires sains ou malades**. Un médicament sur 15 candidats arrivera à ce stade. La phase de recherche clinique va comporter plusieurs essais cliniques de différentes phases (décrites ci-après) selon le stade d'avancement du développement.

On distingue **3 catégories de recherche impliquant la personne humaine (RIPH)** :

- « Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;
- Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'ANSM ;
- Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. »[8]

Un certain nombre de textes encadre ces essais, on peut notamment citer :

- Le code de Nuremberg, qui fait suite à la seconde guerre mondiale et au procès des médecins nazis à Nuremberg. C'est un ensemble de principes éthiques de base que doit respecter l'expérimentation humaine, et notamment le consentement et l'information, ce qui exclut donc la contrainte.
- La déclaration d'Helsinki (1964) fixant les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables (protection des personnes se prêtant à une recherche médicale). [9]
- La loi Huriet-Sérusclat ou loi n°88-1138 du 20 décembre 1988, première loi française garantissant la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Cette loi a notamment créé les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, aujourd'hui connu sous le nom de Comité de Protection des Personnes (CPP). Déjà modifiée en juin 1990 et juillet 1994, cette loi a été une nouvelle fois modifiée par,
- La loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, transcription en droit français de la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États Membres (EM) relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Des décrets et des arrêtés fixent les modalités d'application de cette loi, on peut citer le décret n°2006-477 du 26 avril 2006 relatif aux recherches biomédicales.
- La loi n°2012-300 du 5 mars 2012 ou « Loi Jardé » relative aux recherches impliquant la personne humaine, fixant notamment un cadre harmonisé à toutes les recherches impliquant la personne humaine. En effet, à la suite de la parution de cette loi on ne parle plus de recherche biomédicale mais de RIPH. Parmi les modifications importantes que cette loi apporte, on peut citer la création de 3 catégories de recherches (fonction du risque et de la contrainte ajoutés par la recherche), la désignation aléatoire des CPPs pour l'évaluation éthique des dossiers et la création de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, dont le rôle est la coordination et l'harmonisation du fonctionnement des CPPs. Pendant longtemps cette loi est restée sans texte d'application. Ce n'est que le 18 juin 2016 qu'elle a été modifiée par l'Ordonnance n°2016-800 relative au renforcement de la sécurité des personnes et le décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016, permettant la mise en application de la loi Jardé modifiée.
- Le règlement européen n°536/2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, instaurant un dépôt unique aux autorités nationales et aux comités d'éthique, une évaluation scientifique centralisée avec un rapporteur et un co-rapporteur (similaire à la procédure d'AMM centralisée) et une évaluation nationale des aspects éthiques aboutissant à une décision nationale pour chaque Etat Membre (EM) concerné. Ce règlement n'est toujours pas entré en vigueur à la date d'écriture de cette thèse, et la date n'est toujours pas connue. Par ailleurs, l'ANSM a mis en place depuis 2015 une phase pilote à laquelle peuvent participer les CPPs et les promoteurs qui le souhaitent afin de se préparer à la mise en

application de ce règlement. En attendant la date d'entrée en vigueur de ce règlement, les anciennes dispositions s'appliquent.[10]

Afin d'obtenir une autorisation d'essai clinique en France, le promoteur de l'essai doit soumettre un dossier à **deux instances indépendantes** :

- **L'ANSM** qui évalue la qualité et la sécurité du médicament et la sécurité des patients dans l'essai par l'intermédiaire notamment du protocole, de la brochure investigateur mais également du dossier technique du médicament testé, appelé dès lors Médicament Expérimental (ME).
- **Le CPP, comité d'éthique**, qui évalue le protocole et plus précisément la méthodologie de l'étude, les moyens mis à disposition pendant l'étude (qualification des investigateurs, lieux de recherche...) et la protection des personnes par le biais notamment des documents de consentement et d'information.

L'ANSM émet une autorisation tandis que le CPP émet un avis, toutes deux dans un délai de **60 jours calendaires**. La demande peut être faite en parallèle ou en séquentielle, libre choix au promoteur.[11] Ce délai de 60 jours correspond à la phase d'évaluation « classique ».

Le 15 octobre 2018, l'ANSM a mis en place deux circuits courts (Fast Track) pour permettre de réduire les délais d'instruction des demandes d'autorisation d'essais cliniques pour les essais cliniques de traitements innovants et les nouveaux essais avec une molécule connue. Les délais d'instruction selon cette procédure sont au maximum de 40 ou 25 jours selon le type d'essai, contre 60 jours prévus pour la procédure « classique ».[12]

S'agissant de la phase pilote mentionnée précédemment, l'évaluation se fait sous 60 jours calendaires, cependant, en l'absence de questions bloquantes la décision finale peut intervenir avant, au 36<sup>ème</sup> jour d'évaluation.[13]

Seules les recherches interventionnelles sont concernées par cette double autorisation/avis.

Les recherches interventionnelles à risque et contraintes minimales et les recherches non interventionnelles doivent uniquement avoir reçu un avis favorable du CPP pour être conduites, cependant le promoteur doit adresser une copie de cet avis et un résumé de la recherche à l'ANSM.[14]

### ***1.3.1 Phase I des essais cliniques***

La phase I correspond au passage à la **première administration à l'homme** et a pour objectifs principaux :

- **L'évaluation de la tolérance et de la sécurité d'emploi** avec notamment la détermination de la dose maximale tolérée (sans effets secondaires qui seraient incompatibles avec l'utilisation) par une méthode d'escalade de dose,
- La détermination du **profil pharmacocinétique** du ME.

Cette phase est réalisée chez un petit nombre de volontaires sains, **quelques dizaines** et sur une **courte durée**. Dans certains cas, les personnes volontaires peuvent être des sujets malades, par



exemple dans le cadre d'essai clinique sur des médicaments cytotoxiques ou des antirétroviraux.

### ***1.3.2 Phase II des essais cliniques***

Il s'agit de la **première administration à des malades**, quelques dizaines à quelques centaines de patients avec une population généralement homogène. Cette phase est divisée en deux parties :

- **La phase IIa**, qui permet de déterminer la posologie optimale et la pharmacocinétique chez les sujets malades et,
- **La phase IIb**, qui sert à déterminer l'efficacité du produit (relation dose/effet, concentration/effet).

Une molécule sur 3 franchira le cap des essais de phase I et II.[15]

### ***1.3.3 Phase III des essais cliniques***

Les essais de phase III visent à montrer **l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament sur un grand nombre de patients**, plusieurs centaines, avec pour objectif l'obtention de l'AMM.

Ici, la population est moins homogène et est la plus représentative possible de celle qui sera traitée avec le médicament (âge, comorbidités...). S'agissant de la dose, cette dernière est celle qui est envisagée lors du traitement et qui permet d'obtenir le profil effet-tolérance le plus optimal.

70 à 90% des médicaments entrant en phase III sont retenus pour une demande d'AMM.[15]

### ***1.3.4 Phase IV des essais cliniques***

La phase IV des essais cliniques existe mais n'est pas forcément réalisée ; il s'agit d'une étude post-AMM. Elle permet d'accroître les connaissances sur le médicament notamment en termes d'efficacité et de tolérance dans les conditions réelles d'utilisation, le mécanisme d'action, la détection d'Effets Indésirables (EI) graves rares (Pharmacovigilance) et d'interactions médicamenteuses et cela sur une grande population peu homogène.

L'ensemble des résultats obtenus lors de ces différentes phases seront rassemblées au sein du module 5 du CTD.

## **1.4 Rédaction du dossier de demande d'AMM**

Pendant le développement d'un nouveau médicament (découverte de la nouvelle molécule, phase de recherche préclinique et phase de recherche clinique) le nombre de molécules étudiées par le laboratoire **diminue de façon exponentielle** et, à la suite de ces différentes étapes **une seule molécule** sera retenue pour l'enregistrement en vue de l'obtention de l'AMM.

Une fois la molécule sélectionnée, l'étape de rédaction du dossier de demande d'AMM peut débuter, celle-ci consiste en la **compilation des données scientifiques** issues des phases de recherche de la molécule, préclinique et clinique. Ce dossier est ensuite soumis auprès de **l'Autorité Compétente** (AC) par l'une des procédures décrites dans le paragraphe 2. Dans la pratique, les laboratoires commencent à rédiger le dossier avant que les études cliniques ne soient finies afin de gagner du temps.

### **1.4.1 Le CTD et e-CTD**

Le CTD est un format de dossier d'AMM créé par l'ICH, organisation dont le but est l'harmonisation des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments dans le monde afin de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments développés. [16]

Le CTD est un format commun pour la rédaction et la soumission des informations scientifiques lors de la demande d'AMM dans l'Union Européenne (UE), au Japon et aux USA. [17]

Il a pour mission de réduire le temps et les ressources nécessaires à la préparation du dossier, de faciliter l'évaluation et les échanges avec les laboratoires et de simplifier les échanges entre Autorité Compétente. En effet, avant la création de ce format chaque région du monde avait ses propres requis.

Le CTD indique comment les informations du dossier doivent être organisées, il ne donne pas d'information sur le contenu du dossier ni sur les études et les données à fournir. [18]

En juillet 2003, le CTD est devenu le format obligatoire pour les nouvelles demandes d'AMM dans l'UE et au Japon, et le format fortement recommandé pour les nouvelles demandes d'AMM soumises à la FDA, aux USA. [19]

Aujourd'hui le dépôt au format électronique du CTD (e-CTD) est obligatoire en Europe, au Japon et aux USA, indépendamment de la procédure d'AMM. Ce format permet la soumission électronique du CTD au régulateur.



**Le module 2** est composé des **résumés des différentes parties du dossier**, la qualité, la sécurité et l'efficacité. Une introduction générale du médicament est également présente dans ce module, incluant sa classe pharmacologique, son mode d'action et son utilisation clinique proposée.

**Le module 3** concerne la partie **qualité**, les informations CMC « Chemistry, Manufacturing and Controls » (Chimie, Fabrication et Contrôles) du dossier d'enregistrement [19]. Ce module se décompose en deux sections, les informations relatives à la Substance Active (SA) (3.2.S) et les informations relatives au Produit Fini (PF) (3.2.P). L'organisation de chacune de ces deux sections est très proche.

Dans la section 3.2.S relative à la SA, on retrouve les informations suivantes :

- Les informations générales (nomenclature, structure et propriétés générales),
- La fabrication (fabricants, description du procédé de fabrication et des contrôles en cours, contrôle des matières premières, contrôle des étapes critiques et des intermédiaires, validation et développement du procédé de fabrication),
- Caractérisation (élucidation de la structure et des autres caractéristiques, caractérisation des impuretés),
- Contrôle de la SA (spécification, procédures analytiques, validation des procédures analytiques, impuretés, analyses de lot, justification des spécifications),
- Standard de référence,
- Conditionnement,
- Stabilités (résumé et conclusion des études de stabilité, protocole de stabilité après approbation et engagement de réalisation d'étude si besoin, données de stabilité).

Dans la section 3.2.P relative au PF, on retrouve les informations suivantes :

- Description et composition du PF,
- Développement pharmaceutique (constituants du PF, développement de la forme pharmaceutique et du procédé de fabrication, propriétés physicochimiques et biologiques, conditionnement, attributs microbiologiques et compatibilité),
- Fabrication (fabricants, formule du lot commercial, description du procédé de fabrication et des contrôles en cours, contrôles des étapes critiques et des intermédiaires, validation du procédé de fabrication),
- Contrôle des excipients (spécifications, procédure analytique et validation des procédures analytiques, justification des spécifications, excipients d'origine humaine ou animale, nouveaux excipients si applicable),
- Contrôle du PF (spécifications, procédure analytique et validation des procédures analytiques, analyses de lot, caractérisation des impuretés et justification des spécifications),
- Standard de référence,
- Conditionnement,
- Stabilité (résumé et conclusion des études de stabilité, protocole de stabilité après approbation et engagement de réalisation d'étude si besoin, données de stabilité).

Une section de ce module est destinée aux informations régionales, en Europe on retrouve notamment les informations du dispositif médical si cela s'applique. [23]

**Le module 4** comprend les **rapports des études non cliniques** de pharmacologie, pharmacocinétique et toxicologie. [24]

Pour finir, le **module 5** contient l'ensemble des **rapports des études cliniques**. Parmi eux on retrouve les rapports des études biopharmaceutiques, de pharmacocinétique, de pharmacodynamie, de sécurité et d'efficacité. On retrouve également dans ce module les rapports d'expériences après mise sur le marché, cela concerne les produits déjà commercialisés lors de la demande d'AMM. [25]

## **2. Les différentes procédures d'enregistrement du médicament en vue de l'obtention d'une AMM en France**

Il existe plusieurs procédures possibles pour enregistrer un médicament en France. Les différentes procédures d'enregistrement ainsi que leurs particularités sont détaillées ci-dessous.

### **2.1 La procédure nationale**

Cette procédure concerne les spécialités pharmaceutiques qui présentent un intérêt local ou pour lesquelles la commercialisation n'est envisagée que dans **un seul EM** (pays), et pour lesquelles aucune autorisation de mise sur le marché n'a été délivrée par l'UE en application du 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.

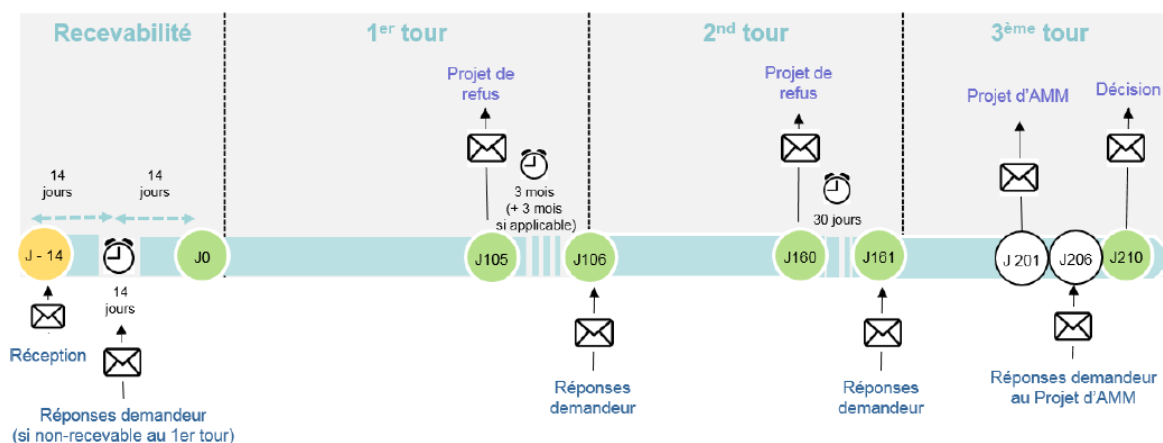
La procédure nationale est de moins en moins utilisée et représente un nombre limité de médicaments, mais continue de s'appliquer pour les AMMs historiquement obtenues de façon nationale.[26]

En France la demande d'AMM est adressée au Directeur général (DG) de l'ANSM. La demande d'AMM au niveau national en France s'effectue de la manière suivante :

- **Recevabilité du dossier** (recevabilité administrative et technico-réglementaire). Durant cette étape l'ANSM s'assure que le dossier est complet et que celui-ci comprend notamment la lettre de demande, la quittance ainsi que l'ensemble des pièces à fournir en fonction de la base légale choisie pour l'enregistrement du médicament.
- **Evaluation** par les différents départements et ce en fonction de la molécule concernée. L'expertise pour cette évaluation peut être interne ou externe, c'est-à-dire que des experts externes peuvent être mandatés pour évaluer une partie du dossier en fonction de leurs compétences. Dans le cadre de cette évaluation un relevé d'avis et un rapport d'évaluation sont rédigés.

- **Programmation possible pour avis.** La programmation d'un dossier en Groupe de travail et/ou en Commission d'évaluation initiale est possible lorsqu'une expertise collégiale externe complémentaire à une évaluation interne est nécessaire.
- **Décision d'octroi ou de refus du DG et notification** de cette dernière au titulaire. L'AMM est accordée par le DG de l'ANSM et est transmise au titulaire accompagnée de ses annexes (RCP, libellé de la notice et de l'étiquetage).[27]  
Sont également rendus publics, le rapport public d'évaluation, ainsi que les motifs justifiant la décision, à l'exclusion de toute information présentant un caractère de confidentialité industrielle ou commerciale. [28]

*Figure 3 : Calendrier de la procédure nationale[27]*



## **2.2 Les procédures communautaires**

Il existe **trois types de procédures** d'enregistrement au niveau Européen qui permettent de rendre accessible un médicament en France : la **PC**, la **MRP** et la **DCP**. La MRP et la DCP sont des procédures communautaires, cependant une étape nationale s'inscrit dans leur calendrier.

### **2.2.1 Les instances Européennes**

Plusieurs instances Européennes interviennent dans le processus de délivrance d'une AMM.

**L'EMA** a été créé par l'Article 55 du Règlement (CE) n°726/2004.[2] Elle remplace depuis 2005 l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) instituée en 1995 par le Règlement (CEE) du Conseil 2309/93 [29] pour harmoniser les travaux des organismes nationaux de réglementation des médicaments existants [30].

L'EMA a pour mission principale la **promotion de l'excellence scientifique** dans l'évaluation et la **surveillance des médicaments** à usage humain et vétérinaire, dans l'intérêt de la santé publique et animale dans l'Union européenne (UE).[31] C'est une agence décentralisée de l'UE mais indépendante de la CE. L'EMA émet ces opinions sur la base de critères scientifiques et les transmet à la CE qui est l'instance décisionnaire pour l'octroi des AMMs centralisées. [32]

L'EMA est composée de 7 comités scientifiques, parmi lesquels on retrouve **le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP)**. Ce comité se réunit une fois par mois et est composé de 29 membres et 29 suppléants (1 membre pour chacun des EM de l'UE ainsi qu'un membre pour l'Islande et la Norvège), de 5 membres supplémentaires cooptés choisis parmi des experts désignés par les EMs ou par l'Agence et recrutés, le cas échéant, pour apporter une expertise supplémentaire dans un domaine scientifique particulier, d'un président et d'un vice-président.[33] [34] Suite à cette évaluation le CHMP vote et émet un avis, positif ou négatif et le transmet à la CE qui prendra la décision d'octroyer ou non l'AMM.

Le CHMP a pour rôle l'évaluation initiale des demandes d'AMM soumises via la procédure centralisée ainsi que l'évaluation des modifications ou des extensions d'AMM existante.[35]

Il peut également intervenir lors de procédure d'arbitrage communautaire.

Comme indiqué précédemment dans le cadre des MRP et DCP, ce sont les **autorités nationales** qui évaluent et délivrent les AMMs. Cependant, en cas de désaccord entre les EMs, le **Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée – médicaments humains (CMDh)** peut être saisi ce qui déclenche une procédure de consultation de 60 jours.[36] Le but de cette procédure étant d'éviter un arbitrage par le CHMP.

Ce groupe de travail a été créé par l'article 27 de la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 et a remplacé le Groupe de Facilitation de la Reconnaissance Mutuelle (MRFG), groupe informel créé en 1995. Les missions du CMDh ont été considérablement étendues en 2012 par la directive 2010/84/UE modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance.[37]

Ce groupe est composé d'un représentant par EM de l'UE ainsi que d'un membre pour la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein, d'un président et d'un vice-président. Il se réunit tous les mois à l'EMA, la même semaine que le CHMP.[38]

### **2.2.2 La procédure centralisée**

Cette procédure créée en janvier 1995 permet à l'industriel d'accéder à l'ensemble du marché communautaire : les 27 EMs de l'UE ainsi que la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein.

Les caractéristiques de cette procédure sont :

- une seule demande déposée auprès de l'EMA,
- une seule évaluation scientifique du dossier par le CHMP,
- une seule AMM délivrée par la CE permettant d'accéder au marché communautaire. Malgré la délivrance d'une seule AMM il est possible de ne pas commercialiser dans certains pays,
- une même information sur le produits : même RCP, Notice et Etiquetage, disponible dans toutes les langues et
- un seul nom commercial dans l'ensemble des Etats.

La procédure centralisée est décrite dans le règlement (CE) n°726/2004. Son champ d'application a évolué depuis sa création et, peut être divisé en deux champs en fonction du caractère obligatoire ou optionnel de cette procédure.

En effet, **la procédure centralisée est obligatoire** (médicaments devant être autorisés par la communauté du règlement (CE) n°726/2004) [2] pour :

- les médicaments de thérapies innovantes,
- les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments contenant une nouvelle substance active utilisée dans le traitement : du syndrome d'immunodéficience acquise, du cancer, de maladies neurodégénératives, du diabète, de maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires et de maladies virales,
- les médicaments désignés comme des médicaments orphelins conformément au règlement (CE) n°141/2000.

Elle reste cependant **optionnelle** pour :

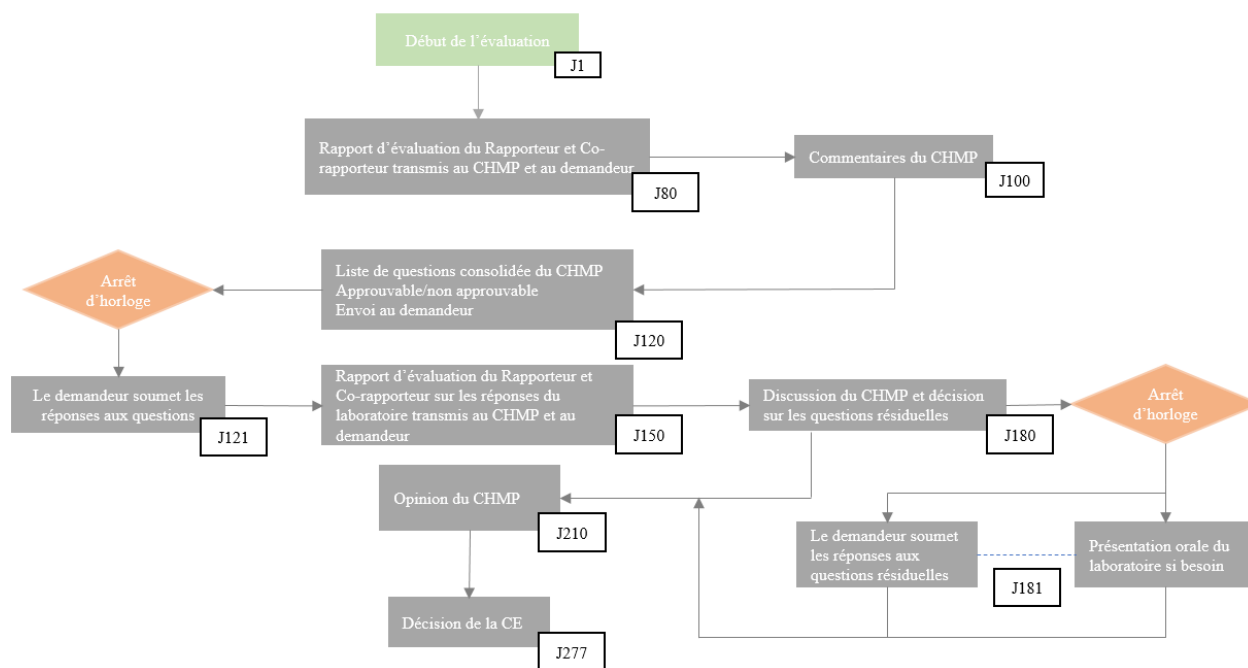
- les médicaments contenant une nouvelle substance active non autorisée par la communauté,
- les médicaments démontrant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou que la délivrance d'une autorisation présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire,
- les médicaments génériques de médicaments autorisés par la procédure centralisée (article 3 du règlement (CE) n°726/2004)[2].

Cette procédure dure au maximum 210 jours et est composée de 2 tours d'évaluation, entrecoupée d'un « arrêt d'horloge » de 3 à 6 mois.

La **phase de validation** débute 10 jours avant le J1, jour de démarrage de la procédure. Il s'agit d'une étape de vérification de la partie administrative et technique, du bon respect des exigences réglementaires, réalisée par le chef de projet coordonnateur de la procédure au niveau de l'EMA. Une fois validée, **l'évaluation du dossier** peut commencer conformément au calendrier ci-dessous. On distingue deux tours d'évaluation dans cette procédure.



*Figure 4 : Calendrier de la PC [39]*



Lors du **premier arrêt d'horloge** le demandeur dispose d'un délai de 3 mois pour répondre à la liste de questions du CHMP. Une extension de 3 mois est possible sur demande.

Un **deuxième arrêt d'horloge** a lieu lorsque des questions résiduelles persistent. Le laboratoire dispose d'un mois maximum pour y répondre. Durant ce délai le laboratoire a la possibilité de demander une présentation orale pour discuter des points critiques et des éventuels engagements (restriction d'indication, suivi post-AMM, études complémentaires à réaliser...) dans le but de lever les objections majeures.

Le CHMP rend ensuite son avis, celui-ci peut être positif, par consensus ou à la majorité absolue, ou négatif. Si l'avis est négatif le laboratoire peut faire appel.

Après avis positif, le titulaire reçoit le rapport d'évaluation du CHMP ainsi que les engagements du laboratoire, le cas échéant, accompagnés du RCP, de l'annexe II, de l'étiquetage et de la notice.

Une fois l'avis du CHMP rendu, un **processus post opinion du CHMP** de 67 jours se met en place :

- phase de traduction des mentions légales par le laboratoire et leur envoi à la CE,
- procédure de consultation du comité,
- décision de la CE et délivrance de l'AMM.

Le résumé de l'avis du CHMP et le Rapport d'Evaluation Publique Européen (EPAR) sont publiés sur le site internet de l'EMA, tandis que la décision d'AMM et ces annexes sont publiées sur le site de la CE.

### 2.2.3 **La Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP)**

La MRP a pour base légale le paragraphe 2 de l'article 28 de la Directive 2004/27/CE modifiant la Directive 2001/83/CE, transposé en droit Français par le Décret n° 2007-1932 du 26 décembre 2007 relatif à la MRP et à la DCP d'AMM de médicaments à usage humain.[40] [41]

Cette procédure s'applique lorsque qu'un titulaire souhaite étendre son AMM nationale, octroyée par un **Etat Membre de Référence (RMS)**, à un ou plusieurs autres EMs, appelés **Etats Membres Concernées (CMS)** [40]. En effet, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1998 cette procédure est obligatoire pour tout médicament ayant déjà une AMM et qui est destiné à être mis sur le marché dans plus d'un EM. [42] Les CMSs sont choisis par le laboratoire. Le médicament et le titulaire de l'AMM doivent être identiques dans tous les EMs.

Les AMMs sont délivrées par les autorités nationales compétentes des EMs :

- RCP, notice et étiquetage identiques, traduits dans les langues de chaque pays,
- La dénomination du médicament peut être identique ou différente. Chaque EM vérifie cette dernière.

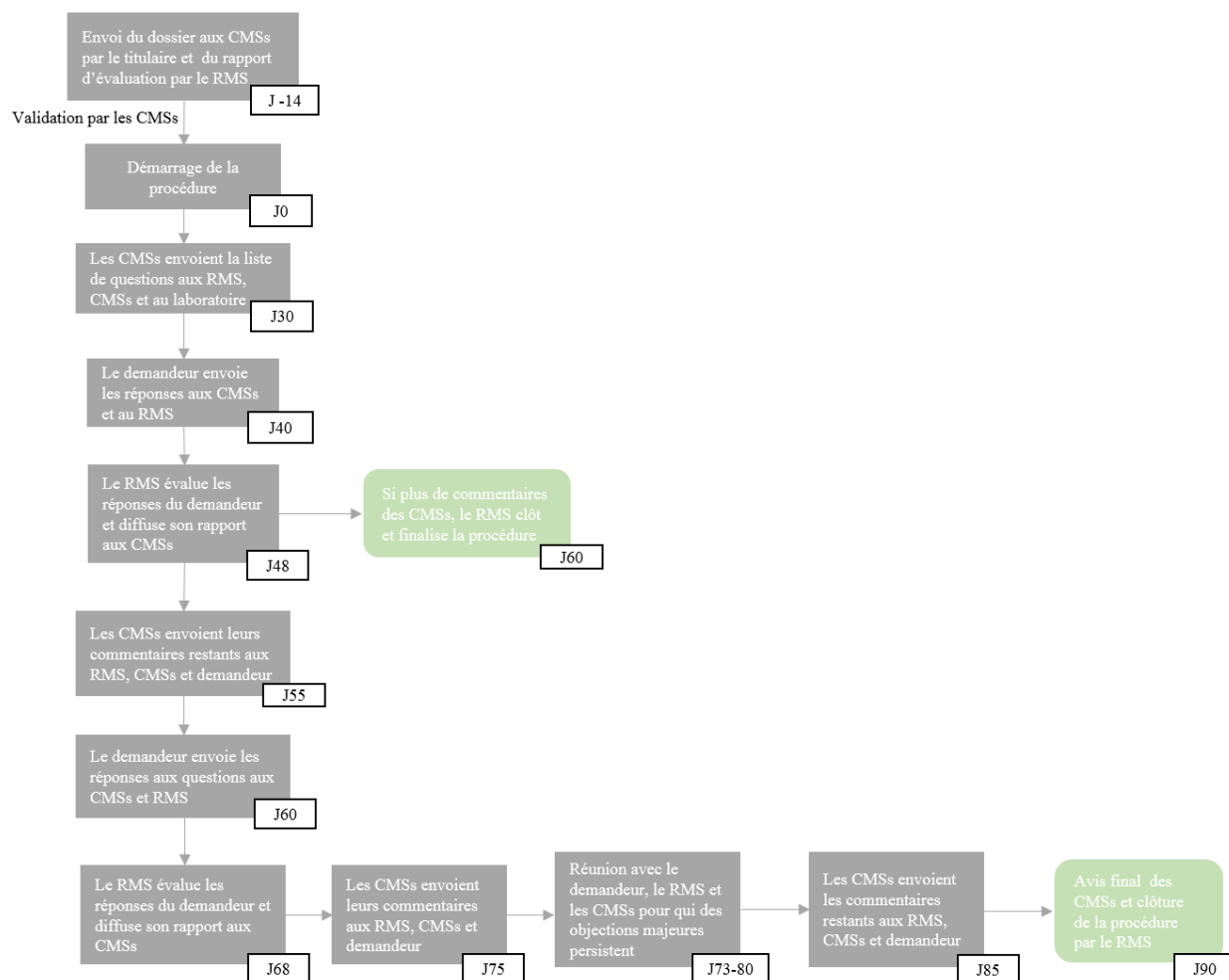
Il s'agit donc d'un processus à **deux étapes** :

- **Phase nationale :**
  - Soumission d'une demande et octroi d'une AMM nationale dans un EM qui deviendra par la suite le RMS. Cette étape se déroule conformément à la procédure nationale décrite ci-dessus.
  - Soumission d'une demande officielle de démarrage d'une MRP au RMS. A réception de cette demande et dans un délai de 3 mois, le RMS rédige le rapport d'évaluation en anglais ou met à jour le rapport déjà existant.  
A ce stade il est impossible pour le titulaire d'introduire de nouvelles données au dossier, celui-ci correspond au dossier approuvé lors de la procédure nationale.
- **Phase de reconnaissance mutuelle =MRP**
  - Les CMS reçoivent le rapport mentionné précédemment et le dossier d'AMM respectivement du RMS et du laboratoire : démarrage de la phase de recevabilité technico-réglementaire à J-14.[43]
  - Chaque CMS valide ou invalide le dossier, la procédure démarre qu'après validation du dossier par tous les CMSs à J0 [44].
  - Les CMSs évaluent dans un délai de 90 jours la demande sur la base du rapport d'évaluation et du dossier transmis par le RMS et le demandeur.[40]
  - Si pendant l'évaluation des objections majeures persistent malgré les réponses aux questions une réunion peut être organisée pour discuter de ces points. Le choix d'organiser cette réunion revient au laboratoire. Celle-ci doit se dérouler aux alentours de J75 (entre J73 et J80) et coïncider avec une réunion du CMDh. Les participants sont le laboratoire, le RMS et les CMSs qui ont soulevé les objections majeures.

- Cette procédure peut être finalisée à J60 si les CMSs n'ont pas de commentaires additionnels.

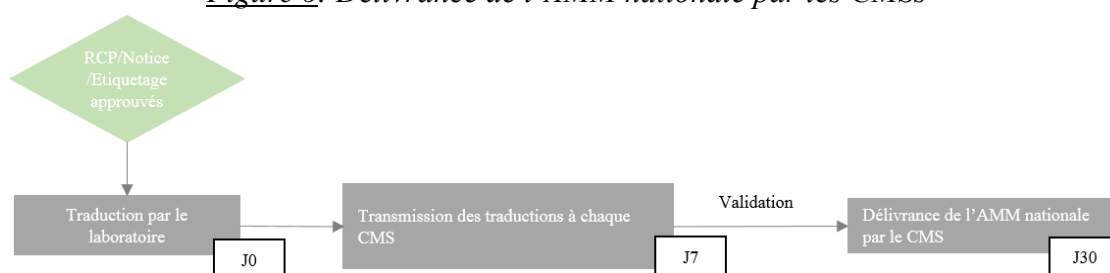
Deux fins de procédure sont possibles, la reconnaissance de l'AMM ou en cas d'objections majeures persistantes le retrait du dossier par le laboratoire ou la saisine du CMDh avec un éventuel arbitrage du CHMP.

*Figure 5: Calendrier d'une MRP*



Dans le cas d'un avis positif, la **reconnaissance de l'AMM doit être délivrée par les CMSs** dans les **30 jours** qui suivent la fin de la procédure (J90) [45]

*Figure 6: Délivrance de l'AMM nationale par les CMSs*



Le rapport public d'évaluation est ensuite publié par le RMS conformément aux paragraphes 3 et 4 de l'article 21 de la Directive 2001/83/CE [36].

#### **2.2.4 La Procédure Décentralisée (DCP)**

La DCP a pour base légale le paragraphe 3 de l'article 28 de la Directive 2004/27/CE modifiant la Directive 2001/83/CE transposé en droit Français par le Décret n° 2007-1932 du 26 décembre 2007 relatif à la MRP et DCP d'AMM de médicaments à usage humain[40] [41].

Cette procédure s'applique lorsque qu'un titulaire souhaite obtenir une AMM dans plusieurs pays de l'UE. Ceci n'est possible que s'il n'existe pas d'AMM pour ce médicament en Europe sinon, le titulaire devra passer par la MRP.

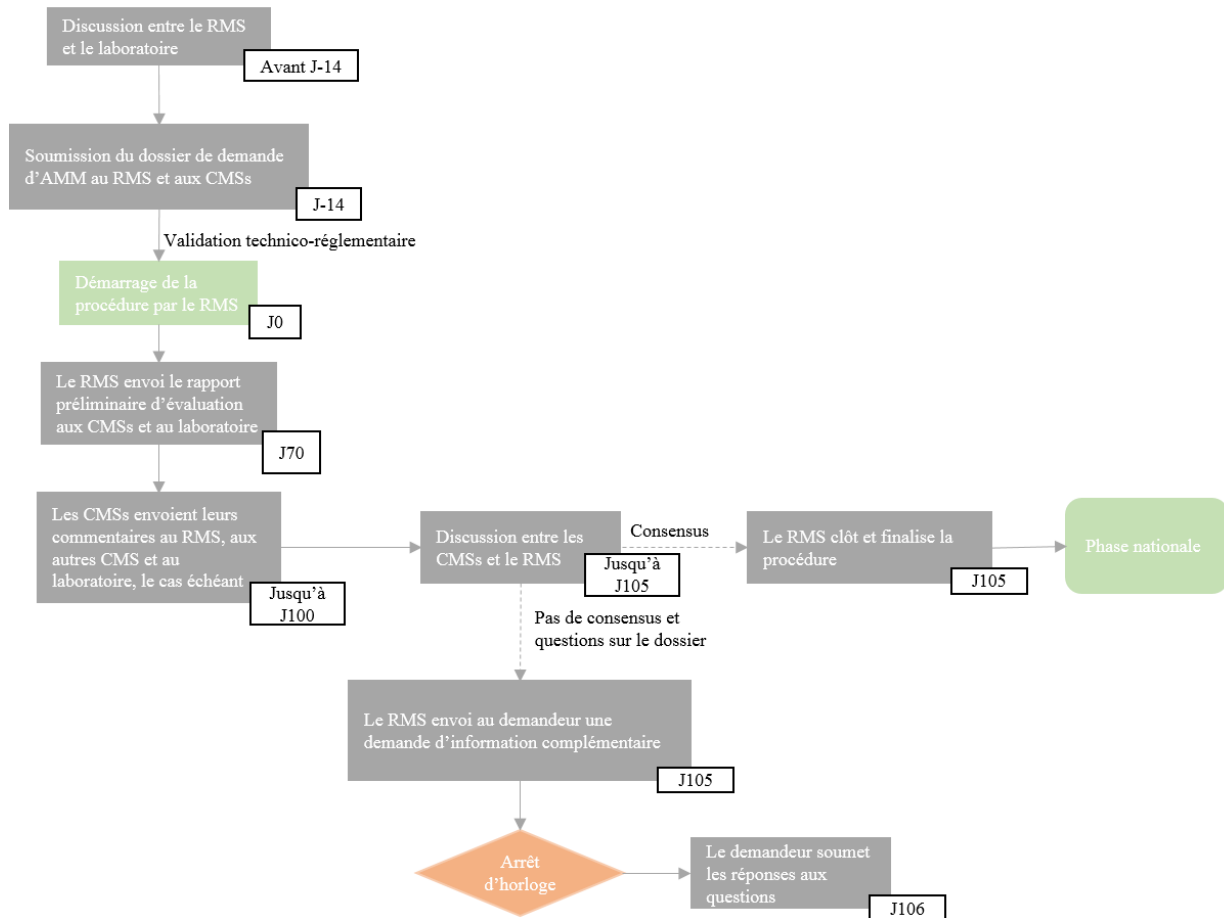
Dans cette procédure le laboratoire choisit un EM et lui demande d'agir en tant que RMS, il choisit également les CMSs. Contrairement à la MRP, la DCP démarre et le dossier est instruit en même temps dans tous les EMs (RMS et CMSs). Le RMS prend connaissance du dossier en même temps que les CMSs.

**Les AMMs sont délivrées par les autorités nationales compétentes des EMs :**

- RCP, notice et étiquetage identiques, mais traduits dans la langue nationale de chaque pays,
- La dénomination du médicament peut être identique ou différente. Chaque EM vérifie cette dernière.

Cette procédure dure **210 jours** et peut se décomposer en deux phases, de J0 à J106 et de J120 à J210. Cependant, la DCP peut être finalisée avant son terme à J105, J150 ou entre J150 et J210, si un consensus est atteint entre les EMs.[46]

*Figure 7 : Première étape de l'évaluation d'une demande d'AMM selon la DCP*



A J105 deux possibilités sont envisagées :

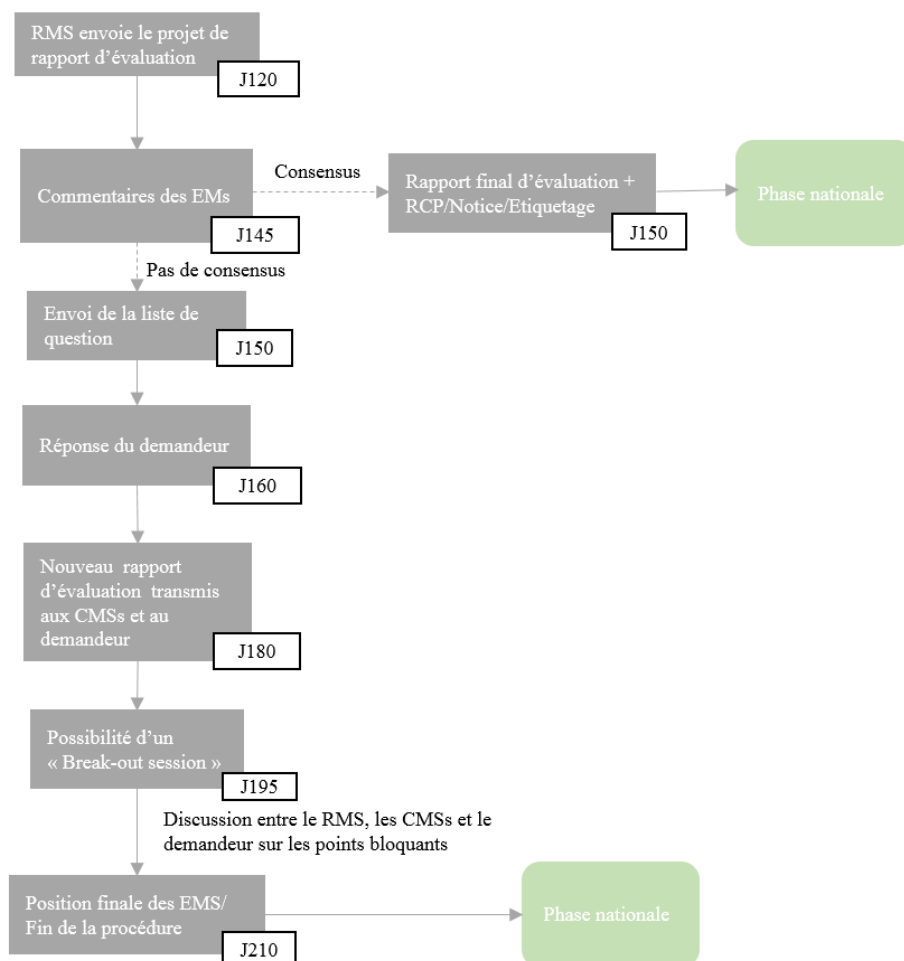
- Un consensus est trouvé, dans ce cas le RMS finalise et clôt la procédure notamment par la rédaction d'un rapport final d'évaluation comprenant le RCP, la notice et l'étiquetage. Débute alors la phase nationale.
- Pas de consensus trouvé car des objections majeures subsistent par un et/ou des EM(s).
  - A ce moment-là le RMS envoie à J105 une demande de complément d'information au laboratoire. Le demandeur dispose de 3 mois pour répondre aux questions, ce délai peut être étendu à 6 mois sur demande du laboratoire et après accord du RMS. Le demandeur est autorisé à ajouter de nouvelles données uniquement dans le but de répondre aux questions soulevées par les autorités.
  - A J106 le laboratoire transmet ces réponses aux questions, le calendrier peut redémarrer, **fin de la première étape**.

Si le laboratoire ne peut pas répondre aux questions dans le délai imparti, le RMS lui demandera de **retirer sa demande**. Pendant cette phase, le retrait de la demande dans un ou plusieurs CMSs contestataires n'a **pas d'impact** sur la procédure, celle-ci continue normalement avec les CMSs maintenus.

- Entre J106 et J120 le RMS met à jour le rapport préliminaire d'évaluation pour préparer le projet de rapport d'évaluation, de RCP, de notice et d'étiquetage.

A J120 le RMS envoie ces projets au CMSs et au demandeur, **début de la deuxième étape**, qui peut durer 90 jours

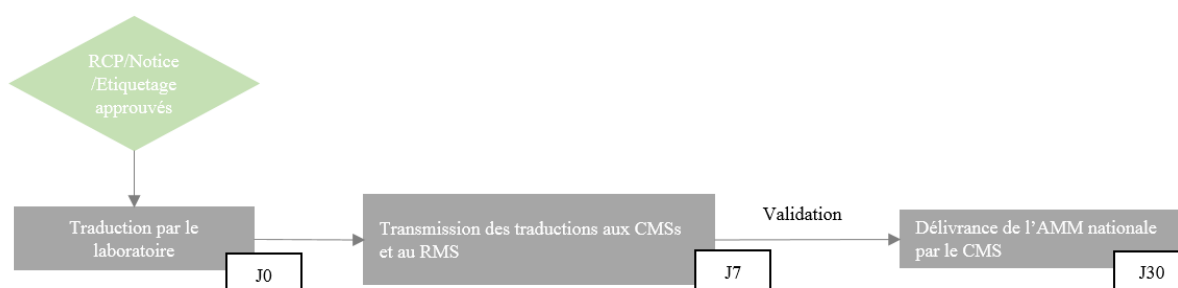
*Figure 8: Deuxième étape de l'évaluation d'une demande d'AMM selon la DCP*



Après accord de l'octroi à J105, J150 ou J210, la phase nationale peut débuter. Il s'agit de la notification de l'AMM dans les 30 jours après finalisation de la procédure :

- dans les 7 jours qui suivent la fin de la procédure le demandeur doit envoyer un projet de traduction du RCP, de la notice et de l'étiquetage et,
- l'AMM doit être octroyée par le RMS et les CMSs dans les 23 jours suivants.

*Figure 9: Phase nationale de la DCP*



Si à **J210** un **désaccord** persiste, il y a **saisine du CMDh** par le ou les EMs en désaccord pour application de la procédure d'arbitrage de 60 jours.

A l'issue de cette procédure, 2 options sont possibles :

- accord : le RMS finalise et clôt la procédure. Notification de l'AMM dans les 30 jours (Voir Figure 8 et Figure 9).
- des divergences subsistent : arbitrage communautaire auprès du CHMP.

L'évaluation d'une demande d'AMM pour un médicament sur le territoire Français varie en fonction du nombre d'arrêt d'horloge mais en moyenne il faut compter 1 an et demi (arrêt d'horloge inclus) et ce dans les meilleurs cas.

### **2.2.5 Procédure de « Repeat use » RUP**

Pour les AMMs obtenues par MRP ou DCP, il est possible de rajouter des EMs, en une ou plusieurs fois *via* la RUP, procédure qui dure 90 jours et qui reprend le schéma d'une MRP.[45]

## **3. Critères d'octrois d'une AMM**

Les conditions nécessaires à l'octroi d'une AMM sont :

- La **qualité**,
- La **sécurité** et
- L'**efficacité**.

Ces trois critères transparaissent dans la lecture de l'article 26 de la directive 2001/83/CE :

« 1. L'autorisation de mise sur le marché est refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 8 et aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter* et 10 *quater*, il apparaît que :

- a) le rapport bénéfice/risque n'est pas considéré comme favorable, ou que
- b) l'effet thérapeutique du médicament est insuffisamment démontré par le demandeur, ou que
- c) le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée.

2. L'autorisation est également refusée si les renseignements ou les documents présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes à l'article 8 et aux articles 10, 10 *bis*, 10 *ter* et 10 *quater*, paragraphe 1.

3. Le demandeur ou le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché est responsable de l'exactitude des documents et des données fournis. »

Par **qualité** on entend : Origine et nature des matières premières, procédés de synthèses et de fabrication, impuretés, stérilité, stabilité du produit fini, sécurité virale des produits biologiques etc.

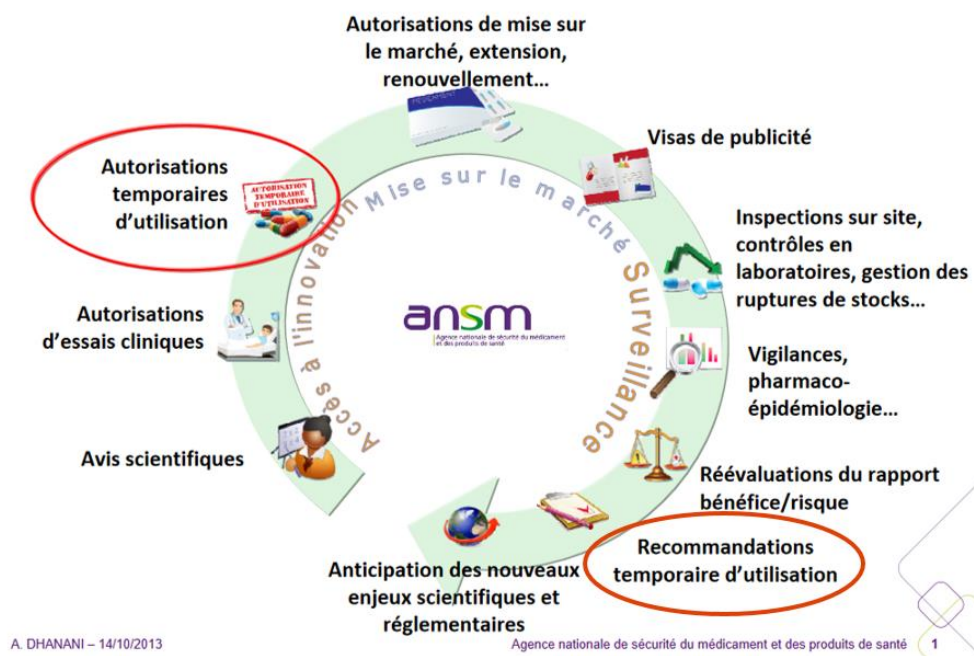
L'**efficacité** est basée sur les résultats des essais cliniques (évaluation du rapport bénéfice/risque) et la **sécurité** sur les données expérimentales précliniques (génétoxicité, carcinogénicité, reprotoxicité etc.) et les données cliniques (effets indésirables).[47]

### III. Les dispositifs d'accès précoce en France

Pour rappel, il faut entre **10 et 20 ans** pour que les médicaments puissent être mis à disposition des patients, en effet comme détaillé précédemment un certain nombre d'étapes est nécessaire avant l'obtention de l'AMM et la commercialisation du médicament. Cependant, dans certains cas, l'état de santé des patients nécessite leur **prise en charge rapide**, qui **ne peut être différée**. Afin d'accélérer la disponibilité de certains médicaments, les législateurs ont mis en place des **dispositifs d'accès précoce** qui interviennent en amont ou en aval de la délivrance de l'AMM ainsi que des **procédures d'AMM « spéciales »**.

L'article 5(1) de la Directive 2001/83/CE modifiée, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain prévoit la possibilité pour les EMs d'autoriser dans certains cas l'utilisation exceptionnelle de médicaments ne bénéficiant pas d'AMM. En conséquence, en France, deux dispositifs ont été créés : l'**ATU**, dispositif **pré AMM** et la **Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)**, dispositif **post AMM**. [23] Ces dispositifs sont exclusivement français.

*Figure 10: Place de l'ATU et de la RTU au sein du cycle de vie du médicament [48]*





## **1. AMM Conditionnelle (CMA) [49] [50]**

Dans les cas où des **besoins médicaux ne sont pas satisfaits** et dans un souci de santé publique, il peut s'avérer nécessaire de délivrer une AMM sur la base d'un dossier de demande initial comportant des **données moins complètes** que celles habituellement exigées, et soumis à des **conditions spécifiques**, sous réserve de compléter ces données.

On parle alors d'**AMM conditionnelle**, procédure utilisée pour la première fois en 2006 à la suite de l'introduction du règlement n°507/2006 de la CE du 29 mars 2006.

Tous les médicaments ne sont pas éligibles à cette procédure. En effet, elle peut uniquement s'appliquer :

- aux médicaments qui visent à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies invalidantes graves ou potentiellement mortelles,
- aux médicaments destinés à être utilisés dans des situations d'urgence en réponse à des menaces pour la santé publique (médicaments reconnus soit par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) soit par la Communauté conformément à la décision n°2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 septembre 1998) et
- aux médicaments orphelins (règlement (CE) n°141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999).

Une justification du classement du médicament dans l'une de ces catégories devra être fournie. Par exemple, si un médicament a été désigné orphelin par la Commission, une copie de la décision sera transmise.

Bien qu'incomplètes les données disponibles dans la demande initiale doivent tout de même permettre de **présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable**. En effet, l'avantage pour les patients de rendre disponible sur le marché cette thérapeutique doit l'emporter sur le risque inhérent au fait que des données supplémentaires sont encore nécessaires.

Une telle AMM est délivrée uniquement dans le cadre d'une **procédure centralisée**. [51] Elle peut être demandée par le laboratoire ou par le CHMP.

Si la proposition émane du CHMP, les raisons seront détaillées dans le rapport d'évaluation du CHMP. Pendant la consultation, le demandeur sera invité à faire part de son opinion sur la délivrance d'une telle AMM. S'il y a un accord, il devra justifier qu'il satisfait à l'ensemble des conditions mentionnées dans les paragraphes suivants. La proposition du CHMP doit parvenir le plus tôt possible afin de laisser du temps au demandeur et au CHMP de trouver un accord sur les conditions spécifiques à remplir et leur délai de réalisation.

## **1.1 Procédure d'évaluation d'une AMM conditionnelle**

Le demandeur est invité à notifier à l'EMA son intention de déposer une demande de CMA en amont de la soumission. Cette demande de CMA est soumise dans le module 1.

Une demande d'avis scientifique ou une assistance pour l'élaboration de protocole peut être demandée à l'agence dans le but de savoir si le médicament en cours de développement pour une indication thérapeutique déterminée appartient à l'une des trois catégories mentionnées précédemment et répond bien à des besoins médicaux non satisfaits.

La justification du classement du médicament dans l'une des catégories doit être accompagnée d'un argumentaire permettant de justifier pourquoi il satisfait aux conditions suivantes (décrites à l'article 4 du règlement n°507/2006 de la CE du 29 mars 2006).

### **1.1.1 Rapport bénéfice/risque (B/R) positif**

En général, pour toute demande d'AMM, le demandeur doit démontrer un rapport B/R positif en se basant sur des **preuves scientifiques complètes**, en particulier des preuves issues d'essais cliniques (généralement des essais contrôlés randomisés) qui peuvent fournir les preuves les plus convaincantes pour supporter l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du médicament.

Cependant dans le cadre d'une demande de CMA ces données cliniques peuvent être incomplètes, donc, pour limiter l'**incertitude** dans l'évaluation de ce rapport B/R uniquement des données de la partie clinique peuvent être manquantes, les données non cliniques et pharmaceutiques (qualité) doivent être complètes. Il est toutefois accepté que les données soient incomplètes dans ces deux parties du dossier dans le cas de médicaments destinés à être utilisés dans des situations d'urgence, en réponse à des menaces pour la santé publique. Nous pouvons citer l'exemple de Ervebo (Vaccin contre Ebola Zaïre (rVSVΔG-ZEBOV-GP, vivant)), médicament indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 18 ans ou plus pour protéger contre la maladie à virus Ebola (MVE) due au virus Ebola Zaïre, pour lequel certains aspects du processus de production sont toujours en attente à la date d'approbation de l'AMM.[52]

Les **données non disponibles** au moment de la demande doivent être discutées par le demandeur et justifiées en se basant sur les données actuellement disponibles. Par exemple, c'est le cas quand les données collectées méritent d'être complétées par des données supplémentaires (durée plus longue, base de données plus grande, paramètres supplémentaires) pour être considérées comme totales, mais les avantages démontrés par ces données disponibles l'emportent sur les risques.

### **1.1.2 Il est probable que le demandeur pourra fournir par la suite les données cliniques complètes.**

En effet le demandeur devra finir les études actuellement en cours ou faire de nouvelles études pour confirmer un rapport B/R positif du médicament et **constituer un dossier complet**.

Par exemple, en vérifiant la cohérence des données disponibles avec l'ensemble de données plus matures ou dans des études supplémentaires, en fournissant les informations les plus pertinentes sur le plan clinique (à long terme), en étudiant la durée de l'effet, en fournissant une base de données de sécurité plus grande et en fournissant généralement une meilleure compréhension de l'efficacité et de la sécurité du médicament.

Le laboratoire doit expliquer au moment de la demande les questions restantes s'agissant de la sécurité et de l'efficacité du médicament et justifier comment celles-ci seront résolues dans un délai imparti. Il devra s'assurer de la  **faisabilité**  et de la  **qualité**  des études à réaliser afin d'éviter toutes difficultés potentielles liées à leur réalisation, par exemple, des difficultés de recrutement des sujets. Pour appuyer cela, **un résumé des études en cours et à venir** sera à fournir, on y retrouve notamment le type de contrôle (ouvert, double ou simple aveugle...), la configuration de l'étude (parallèle ou *cross over*), la méthode d'assignation du traitement (randomisée ou non), la durée de chacune des phases de l'étude, les méthodes d'analyse des résultats, etc.

### **1.1.3 Le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits**

On entend par là **l'absence de méthode satisfaisante** de diagnostic, de prévention ou de traitement autorisé dans la Communauté ou, l'existence d'une méthode pour laquelle le médicament concerné apportera un **avantage thérapeutique majeur** aux malades. Le demandeur doit, pour répondre à cette exigence, justifier qu'un besoin médical n'est pas satisfait. Cette justification se base sur des **données médicales ou épidémiologiques**.

Un avantage thérapeutique majeur est généralement basé sur une amélioration significative de l'efficacité ou de la sécurité clinique, comme avoir un impact sur l'apparition et la durée de la maladie, ou améliorer la morbidité ou la mortalité de la maladie. Une amélioration de l'observance du traitement est également un avantage thérapeutique (traitement ambulatoire au lieu d'un traitement à l'hôpital par exemple).

Pour revendiquer un besoin médical non couvert, le demandeur doit fournir :

- **Un examen critique** des méthodes disponibles de prévention, de diagnostic médical ou de traitement, mettant en évidence un besoin médical non satisfait,
- **Une quantification du besoin médical non satisfait** en tenant compte des données médicales ou épidémiologiques quantifiables,
- **Une justification** de la mesure dans laquelle le médicament satisfera à ces besoins médicaux.

**1.1.4 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.**

La justification à cette condition portera sur :

- les bénéfices pour la santé publique de la disponibilité immédiate sur le marché du médicament,
- les risques inhérents au fait que des données supplémentaires sont encore nécessaires,
- comment les avantages pour la santé publique dans le contexte de la disponibilité immédiate l'emportent sur les risques.

Pour cela, le laboratoire doit se baser autant que possible sur des **informations épidémiologiques objectives et quantifiables**.

Dans le cadre d'une CMA, l'**acceptabilité** de la demande du laboratoire fait partie intégrante de l'évaluation scientifique.

Dans le rapport d'évaluation, le CHMP résume l'évaluation scientifique et argumente sur le fait que le médicament entre bien dans le champ d'application du règlement 507/2006/CE et que les requis de ce règlement sont respectés. Il en va de même si la proposition de CMA émane du CHMP.

Si selon le CHMP l'une des conditions d'octroi ou des exigences d'une CMA n'est pas remplie et que les conditions d'octroi d'une AMM « standard » ne le sont pas non plus, celui-ci rendra un avis négatif sur l'octroi d'une AMM.

Dans le cas où l'**avis** est **positif** pour la délivrance d'une CMA, les **conditions spécifiques** et leur **délai de réalisation** sont mentionnées dans la CMA, en Annexe II de la décision de la Commission, et rendues publiques comme c'est le cas pour l'EPAR.

Le RCP et la notice mentionnent qu'il s'agit d'une CMA qui fait l'objet d'obligations spécifiques, revues annuellement par l'agence.

Parmi les spécificités de cette AMM, le laboratoire doit sur demande ou au moins tous les 6 mois suivant la délivrance de l'AMM ou son renouvellement soumettre un PSUR (article 9 du règlement 507/2006).

Conformément à l'article 14(7) du règlement 726/2004 et à l'article 6(1) du règlement 507/2006, une CMA est **valide 1 an** et peut être **renouvelée chaque année**.

Le titulaire doit demander son renouvellement au moins 6 mois avant sa date de fin de validité et fournir notamment un **rapport intermédiaire** sur le respect des obligations spécifiques afin d'informer sur leur statut, les données intermédiaires disponibles et sur la probabilité de générer les données manquantes au moment de la demande initiale. Ce renouvellement est basé sur une évaluation du rapport B/R.

À la suite de cette évaluation, le CHMP formule un avis sur la nécessité de conserver ou de modifier les obligations spécifiques ou le calendrier de réalisation, et si l'AMM doit être maintenue, modifiée, suspendue ou retirée. Cette évaluation dure **60 jours** et peut être prolongée de 30 jours dans le cas où une liste de questions a été adressée au titulaire.

Ce renouvellement est effectué annuellement et l'AMM demeure conditionnelle. Cependant, le CHMP peut adopter à tout moment (à la suite d'un renouvellement ou lors de la soumission des dernières données manquantes) un avis en faveur de l'octroi d'une AMM « non soumise à des obligations non spécifiques » au titre de l'article 14(1) du règlement 726/2004 et cette CMA sera « convertie » en une **AMM « standard »**.

## 1.2 Etat des lieux des CMAs

La CMA est considérée comme un outil important pour favoriser un accès précoce aux médicaments pour les patients, permettant l'obtention d'une AMM avant que des données complètes ne soient disponibles, ce qui prend en moyenne environ trois ans et demi.

*Tableau 2: Avis positif du CHMP pour une CMA et passage à l'AMM standard (hors retrait) [53]*

2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Avis positif pour une CMA</b>													
3	3	1	*	*	3	3	5	5**	3	8	3	1	8
<b>Avis recommandant le passage d'une CMA à une AMM « standard »</b>													
0	0	0	*	*	1	0	3	2	2	2	5	2	1

*\*Information non disponible*

*\*\* Trois de ces demandes d'AMM ont été retirées par le demandeur suite aux avis du CHMP et avant les décisions finales de la CE.*

Depuis l'introduction de la CMA en 2006, 21 médicaments sur 47 ont obtenu une AMM « standard » suite à une CMA.

Depuis la première délivrance d'une AMM selon cette procédure, en juillet 2006 jusqu'au 30 juin 2016 aucune CMA n'a été suspendue ou révoquée. Mais, en 2019, un médicament, Lartruvo® (olaratumab), a vu son AMM conditionnelle être révoquée suite à l'évaluation des résultats des études post-autorisation demandées [54].

Entre 2006 et le 30 juin 2016, un peu plus de la moitié des CMA concernait le domaine de l'oncologie, suivie de près d'un tiers pour les maladies infectieuses, les produits restants étant destinés à des indications neurologiques ou ophtalmologiques. Certains domaines thérapeutiques, bien qu'étant représentés dans le portefeuille de produits autorisés à utiliser la procédure centralisée, n'ont pas été éligibles ou n'ont pas réussi à utiliser la voie d'autorisation conditionnelle. Ces domaines comprennent, par exemple, les maladies cardiovasculaires, l'endocrinologie, la médecine respiratoire et la rhumatologie.

## **2. AMM sous circonstances exceptionnelles**

Dans certains cas, le demandeur n'est pas en mesure de fournir des données complètes sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans les conditions normales d'utilisation parce que :

- la pathologie traitée est **rare** ou
- la collecte de données complètes est impossible à la vue de **l'état d'avancement de la science** ou
- la collecte de données complètes n'est pas **éthique**.

A ce moment-là une AMM sous circonstances exceptionnelles (article 22 de la directive 2001/83/CE ou article 14(8) du règlement 726/2004/CE) peut être délivrée mais sous réserve de respecter certaines **obligations spécifiques** parmi lesquelles on retrouve :

- un programme d'étude fixé par l'autorité compétente et proposé par le demandeur doit être complété par le laboratoire selon un calendrier défini. Les résultats de ces études serviront à une réévaluation du rapport B/R.
- délivrance du médicament sur prescription médicale uniquement et dans certains cas il devra être administré sous contrôle médical strict. Lorsqu'il s'agit d'un médicament radiopharmaceutique, ce dernier sera administré par une personne autorisée.
- La notice ou toute information produit devra attirer l'attention du praticien médical sur le fait que dans certains cas les informations disponibles concernant le médicament sont encore insuffisantes.

L'AMM sous circonstances exceptionnelles peut être accordée dans le cadre de toutes les **procédures, nationale et communautaire**. [51] Bien que des obligations spécifiques soient imposées au laboratoire pour permettre de fournir des informations sur une utilisation sûre et efficace du produit, celles-ci ne conduiront normalement pas à l'achèvement d'un dossier complet contrairement à la CMA et demeurera une AMM sous circonstances exceptionnelles (c'est-à-dire qu'elle ne sera **jamais « convertie » en une AMM « standard »**). [55]

Le renouvellement de cette AMM suit les mêmes règles qu'une AMM « standard » c'est à dire que l'AMM est **valable 5 ans**. Une fois renouvelée, l'AMM est valable pour une **durée illimitée**, sauf si l'AC décide, pour des raisons justifiées liées à la Pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire de cinq ans. Cependant, l'évaluation de l'état d'avancement des obligations spécifiques est nécessaire chaque année afin que le rapport B/R soit réévalué. [55]

### **2.1 Procédure d'évaluation d'une AMM sous circonstances exceptionnelles**

Un avis scientifique peut être demandé auprès de l'autorité compétente. En effet, l'incapacité à fournir des données complètes doit être discuté le plus tôt possible pendant le développement d'un médicament. Il est préconisé de discuter de cette problématique pendant une réunion préalable à la soumission et cela au moins **4 à 6 mois** avant la soumission.

Le demandeur doit transmettre une **déclaration sur son intention** de soumettre une AMM sous circonstances exceptionnelles dans une notification soumise à l'EMA avant le dépôt du dossier de demande d'AMM (au moins 6 mois avant la soumission).

Le demandeur devra introduire dans le module 1 les informations suivantes :

- Affirmation qu'il n'est pas capable de fournir des données cliniques ou non cliniques sur l'efficacité et la sécurité du produit dans des conditions normales d'utilisation,
- Une liste de données d'efficacité ou de sécurité non clinique ou clinique qui ne peut pas être fournies de manière exhaustive,
- Justification de son incapacité à fournir des données complètes,
- Proposition(s) détaillée(s) sur les obligations spécifiques à mener (programme d'étude, conditions de prescription ou administration, information produit).

S'agissant des **justifications du motif d'approbation** dans des conditions exceptionnelles, celles-ci doivent être basées sur des raisons **vérifiables** et **objectives**. Chaque partie correspondante du dossier devra décrire les raisons pour lesquelles les données sont indisponibles.[49]

Dans le cas où la cause de cette indisponibilité est la **rareté de la pathologie**, la justification devra tenir compte des données épidémiologiques disponibles et pertinentes pour quantifier la rareté de cette maladie dans le monde et déterminer la taille de la population disponible pour les études. La faisabilité de conduire les études requises doit être discutée et évaluée en prenant en compte notamment les difficultés relatives à la conception de l'étude (par exemple, nombre de sujets à inclure impossible à la vue de la rareté de la maladie) et aux considérations statistiques. La description d'études similaires déjà réalisées doit être décrite dans le dossier.

Par ailleurs, si le médicament a été désigné médicament orphelin, il est important de le mentionner dans le dossier. Cependant la seule délivrance de cette désignation n'est pas suffisante pour justifier de l'incapacité à fournir ces données.

SCENESSE® (afamelanotide), implant utilisé pour traiter les patients atteints de protoporphyririe érythropoïétique, maladie rare qui provoque une intolérance à la lumière, a obtenu une AMM sur ce motif.

Le laboratoire s'est vu dans l'obligation de fournir des données à plus long terme sur le bénéfice et la sécurité du médicament à partir d'un registre de patients de l'UE qui reçoivent ce médicament. Un Plan de Gestion des Risques (PGR) a également été mis en place, et consiste à mettre en évidence les informations de sécurité et de précaution dans le RCP et la notice mais également à fournir aux médecins du matériel éducatif et à les former à l'utilisation du médicament.[56]

Si cette incapacité résulte de **l'état actuel des connaissances scientifiques**, le demandeur devra décrire les connaissances scientifiques nécessaires à la réalisation des études et justifier de leur absence dans l'état actuel des connaissances et que ces dernières ne peuvent raisonnablement pas être développées par le laboratoire. On peut citer comme exemple une absence d'outils diagnostic pour une population de patients bien définie.

Pour finir, lorsque des données ne peuvent pas être générées pour des **raisons éthiques**, le laboratoire doit répertorier les principes pertinents de l'éthique médicale en se référant aux normes internationales et aux directives disponibles en matière d'éthique et justifier de leur applicabilité. Pour appuyer cette justification et lorsqu'elles sont disponibles, les décisions et les déclarations de comité d'éthique ou d'autorité sanitaire compétente dans ce domaine peuvent être fournies.

On peut citer QUARZIBA® (dinutuximab bêta), médicament destiné au traitement du neuroblastome, cancer des cellules nerveuses, pour lequel il ne serait pas éthique que certains patients participant à un essai clinique reçoivent un placebo. Les obligations applicables à ce produit sont, notamment, de constituer un registre de patients mis à jour annuellement, la réalisation de tests pour obtenir des informations additionnelles « sur la façon dont l'organisme absorbe le médicament et sur la manière dont le système immunitaire y répond », la constitution d'un rapport sur le taux de survie à 5 ans pour les patients ayant participé à une étude et renseigner dans le RCP et la notice du médicament les recommandations et les précautions pour une utilisation sûre et efficace.[57]

Dans les 3 cas, si d'autres études peuvent apporter des informations plus pertinentes sur la sécurité et l'efficacité, leur faisabilité doit être évaluée et discutée. En effet, tout modèle d'étude approprié qui tient compte des lignes directrices doit être envisagé.

## 2.2 Etat des lieux

*Tableau 3 : Avis positif du CHMP pour l'octroi d'une AMM sous circonstances exceptionnelles*

2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Avis positif du CHMP pour l'octroi d'une AMM sous circonstances exceptionnelles													
3	4	*				0	3	1	3	1	2	3	1

*\*Information non disponible*

Entre 2015 et 2019, le nombre d'avis positif émis par le CHMP, sans distinction de procédure, varie entre 66 et 94 par an. Peu d'AMM sont autorisées selon cette procédure.

Les domaines thérapeutiques concernés sont variés. En effet, entre 2015 et 2019 les médicaments concernés se destinaient à traiter des pathologies en infectiologie, neurologie, cancérologie, endocrinologie et des affections métaboliques.[53]



### **3. Comparaison AMM conditionnelle et AMM sous circonstance exceptionnelle [58]**

Dans le tableau 4 ci-dessous, un comparatif des deux types d'AMM est disponible permettant de mettre en exergue les principales différences.

*Tableau 4 : Comparatif AMM conditionnelle et AMM sous circonstances exceptionnelles*

<b>AMM conditionnelle</b>	<b>AMM sous circonstances exceptionnelles</b>
Autorisation avant la disponibilité de données complètes afin de répondre aux besoins médicaux non satisfaits. <b>Des données sont toujours générées</b> après l'autorisation, dans les délais convenus, afin qu'elles deviennent complètes.	Autorisation lorsque des données complètes sur l'efficacité et la sécurité <b>ne peuvent pas être obtenues</b> , mais qu'il est toujours approprié d'accorder l'AMM en raison de circonstances exceptionnelles.
Médicaments sans données complètes destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de maladies gravement invalidantes ou potentiellement mortelles et répondant à tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapport B/R favorable</li> <li>- Candidat susceptible d'être en mesure de fournir des données complètes</li> <li>- Satisfaction des besoins médicaux non satisfaits.</li> <li>- Les avantages de la disponibilité immédiate l'emportent sur les risques liés aux données toujours en attente.</li> </ul>	Médicaments sans données complètes sur l'efficacité et la sécurité dans les conditions normales d'utilisation, car : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les indications sont rencontrées si rarement qu'on ne peut raisonnablement s'attendre à ce que le demandeur fournisse des preuves complètes, ou</li> <li>- Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, des informations complètes ne peuvent être fournies, ou</li> <li>- Il serait contraire aux principes généralement acceptés en termes d'éthique médicale de recueillir de telles informations.</li> </ul>
Autorisation <b>valable un an, à renouveler annuellement</b> sur la base de la revue des obligations spécifiques et de la reconfirmation du rapport B/R.	Autorisation initialement <b>valable 5 ans</b> (renouvelable), mais le respect des obligations spécifiques et l'impact des données des obligations spécifiques sur le <b>rapport B/R doivent être réévalués annuellement</b>
Une fois les données complètes fournies, l'AMM conditionnelle peut devenir une <b>AMM « standard »</b> .	Ne conduira normalement pas à l'achèvement d'un dossier complet et <b>ne deviendra donc pas une AMM « standard »</b>

## **4. Evaluation accélérée [59] [60]**

Les articles 6(3) et 7(c) du règlement 726/2004 précisent que la durée d'évaluation maximale d'une demande d'AMM selon la PC est de **210 jours sans arrêt d'horloge**.

Il stipule également au consensus 33 et à l'article 14(9) du même règlement que, pour répondre aux attentes des patients et tenir compte des progrès de plus en plus rapide de la science et des thérapeutiques, il est nécessaire d'instituer des procédures d'évaluation plus rapides réservées aux médicaments présentant un intérêt thérapeutique majeur du point de vue de la santé publique et de l'innovation thérapeutique. En ce sens, un laboratoire pourra donc s'il le justifie demander une évaluation accélérée pour sa demande d'AMM.

Il n'existe pas de définition unique de ce qu'est un intérêt thérapeutique majeur, celui-ci devra être justifié au cas par cas. Cette justification devra présenter les arguments pour supporter le fait que le médicament répond à un **besoin médical non satisfait** et possède un **intérêt majeur de santé publique**, par exemple par l'introduction d'une nouvelle méthode de thérapie ou par l'amélioration de thérapie déjà existante.

La première ligne directrice sur le sujet a été publiée en **juillet 2006** et une révision en **juin 2016** est parue afin d'apporter des clarifications sur certains points.

Cette évaluation est applicable à toutes les AMMs centralisées, y compris le AMM conditionnelles, et les prérequis en matière de données sont identiques à une AMM « standard ». Cependant, comme vu précédemment, dans le cadre des AMMs sous circonstances exceptionnelles et conditionnelles les données pourront s'avérer moins complètes.

### **4.1 Procédure**

#### **4.1.1 La demande d'évaluation accélérée**

Le demandeur devra notifier **6 à 7 mois avant la date de soumission** de la demande d'AMM son intention de soumettre une demande selon le processus d'évaluation accélérée par le biais d'une **lettre d'intention**. À la suite de cette notification une réunion de pré-soumission pourra avoir lieu avec les rapporteurs et l'EMA. Cela permet une compréhension mutuelle sur les données à soumettre.

C'est dans un second temps que l'étape « formelle » de demande d'évaluation accélérée a lieu, **le plus tôt possible** avant la soumission effective de la demande d'AMM. En pratique, celle-ci s'effectue **2 à 3 mois avant la date de soumission de la demande d'évaluation accélérée**, permettant ainsi un temps suffisant pour son évaluation.

Il est important de mentionner que le dossier de demande doit être complet au regard des données soumises et que le calendrier de soumission de demande d'AMM est exact et sera respecté. En effet, tout glissement de planning peut avoir un impact futur sur l'évaluation dû à une possible indisponibilité des évaluateurs. C'est pourquoi toute modification doit être communiquée rapidement à l'Agence.

Cette demande d'évaluation accélérée est envoyée par voie électronique. Un calendrier d'évaluation est rédigé par le coordinateur, puis les rapporteurs rédigent une note d'information contenant leurs recommandations quant à l'opportunité d'une évaluation accélérée.

Une demande de complément ou d'éclaircissement peut, à ce stade, être effectuée au demandeur.

A la suite de cette évaluation, la conclusion du CHMP est communiquée au demandeur. Les raisons de l'acceptation ou du refus de la demande sont également résumées dans le rapport final d'évaluation de l'AMM du CHMP.

Les points ci-dessous devront être décrits dans la demande, le cas échéant, pour justifier que le médicament tombe dans le champ d'application de l'évaluation accélérée :

- **Le besoin médical non satisfait et les méthodes disponibles de prévention, de diagnostic ou de traitement :**

Pour que la demande soit la plus robuste possible, la justification doit autant que possible reposer sur des données épidémiologiques sur la maladie (par exemple, l'espérance de vie, les symptômes et leur durée, la qualité de la vie). Ces données peuvent également être étayées par de la littérature ou des registres (recueils de données de patient).

De plus, une description des options de traitement/pratique clinique disponibles, y compris les options de traitement pertinentes, par exemple les médicaments utilisés dans la pratique clinique (approuvés ou non), les dispositifs médicaux, la chirurgie, la radiothérapie peuvent être inclus. L'effet des traitements disponibles peut être décrit conjointement à la description de la manière dont le besoin médical n'est pas satisfait.

- **La mesure dans laquelle le médicament est censé répondre au besoin médical non satisfait :**

Cela peut inclure une description des effets du médicament, la valeur ajoutée du médicament et son impact sur la pratique médicale. Les résultats du/des critère(s) d'évaluation qui permettent de définir les bénéfices et les risques du médicament ou tout autre résultat de santé peuvent être utilisés pour étayer ce point (par exemple, le nombre d'hospitalisations, les retours rapportés par le patient).

- **La force des preuves qui supporte un intérêt majeur du point de vue de la santé publique :**

Un aperçu succinct des principales données disponibles peut permettre de répondre à cette exigence, par exemple le nombre et le type d'essais, la taille de l'échantillon, la conception de l'essai clinique et les principaux résultats.

#### 4.1.2 Evaluation d'une demande d'AMM selon la procédure d'évaluation accélérée

Si la demande d'évaluation est acceptée, l'évaluation se déroulera sur **150 jours** et non 210 jours, décomposée en 3 phases respectivement de 90, 30 et 30 jours, avec un mois d'arrêt d'horloge pour répondre à la liste de questions à J90. A noter qu'à la fin de chacune des phases d'évaluation, J90 et J120, le CHMP peut soit donner un avis positif pour l'octroi de l'AMM, soit demander au titulaire de répondre à une liste de questions, soit demander de passer à une procédure d'évaluation « standard ».

#### 4.1.3 Etat des lieux [53]

*Tableau 5.: Avis positif du CHMP d'une demande d'AMM évaluée selon la procédure accélérée et demande reçue par l'EMA*

2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Avis positif du CHMP d'une demande d'AMM évaluée selon la procédure accélérée</b>													
0*	2	**	**	**	**	1	5	7	5	7	7	4	3
<b>Total des demandes d'évaluation accélérée reçues</b>													
*						8	12	15	23	25	15	24	24
<b>Demande d'évaluation accélérée acceptée</b>													
*						2	8	12	17	12	9	11	13
<b>Demande d'évaluation accélérée refusée</b>													
*						6	4	3	6	13	6	13	11

\*information non disponible

D'après ces chiffres, on peut noter que le nombre de demandes d'évaluation selon la procédure accélérée varie plus ou moins selon les années. Il est également possible de constater que le nombre de refus peut parfois s'avérer conséquent, environ la moitié des demandes reçues comme c'est le cas en 2013, 2016, 2018 et 2019. En 2019, les principales raisons de refus étaient soit que le besoin médical non satisfait auquel le médicament était censé répondre n'était pas suffisamment justifié ou que les données fournies ne justifiaient pas un intérêt majeur de santé publique.

En 2019, le temps moyen d'évaluation d'une procédure centralisée est de 423 jours. Dans ce délai sont inclus : la phase d'évaluation, le processus décisionnel, la phase post-avis de l'EMA et la durée des arrêts d'horloge. Grâce à la procédure d'évaluation accélérée, ce délai a été réduit d'environ 6,5 mois, pour durer en moyenne 226 jours, facilitant potentiellement les étapes de prise de décision suivantes au niveau national (prix, remboursement, etc) et finalement l'accès des patients aux médicaments répondant à des besoins médicaux non satisfaits.[54]

Les médicaments concernés par ce type de procédure couvrent des aires thérapeutiques hétérogènes. Entre 2016 et 2019, chaque année, au moins un médicament était destiné à traiter une affection hématologique et durant 2 années la neurologie était représentée.

## 5. L'ATU

### 5.1 Historique

La possibilité de mise à disposition de médicaments ne disposant pas d'une AMM, de médicaments importés ou en cours d'expérimentation est apparue dans la Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 relative à la pharmacie et au médicament (création de l'ancien article L601-2 du CSP). A cette période, cette utilisation à titre exceptionnel a été autorisée par le ministre chargé de la santé et **après accord préalable** du titulaire des droits d'exploitation du médicament.

**Avant 1992**, l'utilisation des médicaments sans AMM n'avait **pas de cadre réglementaire** en France. Il existait cependant des dispositions qui permettaient l'approvisionnement en certains médicaments : les **médicaments importés** et les **médicaments en cours de développement**.

#### 5.1.1 Les médicaments importés

Leur importation en France était exclusivement réalisée par un groupement créé pendant la seconde guerre mondiale : le **Groupe ment d'Importation des Produits Pharmaceutiques** (GIPP).

Le cadre réglementaire de ces importations a été créé par la circulaire du 30 janvier 1956, qui indiquait que la délivrance du médicament était conditionnée à la présentation d'une **attestation** du médecin déclarant prendre la responsabilité du traitement.

En **1958**, une nouvelle circulaire (circulaire du 27 mai 1958 relative à la circulation des médicaments rares) autorise les pharmacies des établissements publics à **rétrocéder** les médicaments aux patients non hospitalisés.

Le 2 septembre **1965**, un arrêté sur la réglementation de l'importation de certains produits médicinaux et diététiques stipule que l'importation doit être subordonnée à une **autorisation préalable** du service central de la pharmacie du ministère de la santé publique et de la population. De plus, l'arrêté introduit la notion de **justification**, en effet, la demande d'importation doit mentionner l'indication relative à la composition du produit.[61]

L'année **1973** est marquée par deux événements :

- La **dissolution du GIPP** le 1<sup>er</sup> janvier,
- La parution de l'arrêté du 22 octobre, fixant le modèle d'attestation médicale pour les importations et autorisant exclusivement la **Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris** (PC-HP) à s'approvisionner en médicaments importés pour les **besoins hospitaliers** de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) et des autres établissements d'hospitalisation français.

A partir de la parution de la circulaire n°651 du 1<sup>er</sup> juillet 1982 relative au médicament à l'hôpital, aux conditions d'achat et de dispensation ; situations particulières, tous les hôpitaux qui disposent d'une **Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)** sont autorisés à acquérir des médicaments importés, dès lors qu'il n'existe **pas d'équivalent en France**. De plus, la demande doit être **nominative** (pour un patient donné), justifiée par de la documentation technique et accompagnée d'une **attestation du médecin** qui déclare prendre la responsabilité du traitement qui est demandé.

Les médicaments sont principalement importés par la **filiale France du laboratoire étranger**, le cas échéant, ou directement par le **pharmacien hospitalier** auprès du distributeur étranger.

A titre exceptionnel et dans le cas où la prise du médicament est jugée indispensable, un médicament ayant obtenu une AMM peut en l'attente de son agrément aux collectivités se voir délivrer une **autorisation d'achat et de dispensation** par la direction de la pharmacie et du médicament du ministère de la santé. [62]

Le cadre réglementaire de l'ATU et plus particulièrement celui l'ATU nominative (ATUn) tel que nous le connaissons aujourd'hui commence alors à se dessiner.

### **5.1.2      Les médicaments en cours de développement**

**A partir de 1982**, ces traitements expérimentaux sont accessibles aux patients inclus au sein d'un essai clinique et, **à titre exceptionnel**, à des patients appartenant à un service autre que celui en charge de l'investigation uniquement si un **accord** est conclu entre un **médecin** demandeur, **l'expert en charge de l'essai clinique** et le **fabricant**. [62]

Dans les **années 80**, l'épidémie de SIDA (Syndrome d'immunodéficience acquise) a mis en évidence la nécessité de mettre rapidement à disposition des patients de nouveaux traitements dans le but de limiter leurs pertes de chance face à la maladie. Rappelons qu'il faut environ une dizaine d'années pour qu'un médicament soit disponible auprès des patients et que dans le contexte de certaines pathologies, dont le SIDA, ce délai peut s'avérer une grande perte de chance. Aussi, une **pression** sur les pouvoirs publics a été exercée par des associations de malades atteints du VIH sensibilisés à l'information médicale par le biais de médias grand public ou spécialisés, afin que les traitements, même lorsqu'ils sont encore en investigation, puissent être mis à la disposition des patients. [63]

Le décret d'application de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, également connu sous le nom de **loi Huriet Serusclat**, prévoit dans la situation mentionnée à l'article R. 5126 du CSP et à titre dérogatoire que **des patients non inclus dans des essais cliniques puissent tout de même bénéficier du traitement** :

« En cas de nécessité impérieuse pour la santé publique, le promoteur peut être autorisé à fournir à titre onéreux à des établissements de soins un médicament dans des conditions fixées par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale.

Cette autorisation ne peut être accordée qu'après avis de la commission mentionnée à l'article R. 5140 du CSP, et lorsque toutes les conditions suivantes sont réunies :

1. Le médicament concerné est destiné à traiter une maladie grave ;
2. Il ne peut être remplacé par un autre traitement ;
3. Il existe des preuves d'efficacité et de sécurité suffisantes pour permettre son utilisation dans des conditions approuvées par le ministre chargé de la santé ;
4. Une demande d'autorisation de mise sur le marché français a été déposée ou une lettre d'engagement de dépôt d'une telle demande a été adressée au ministre chargé de la santé ;
5. Le promoteur s'engage à poursuivre les essais nécessaires pour la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

L'autorisation mentionnée au deuxième alinéa du présent article est accordée pour une durée maximale d'un an. »[64] [65]

En 1992, **la loi n°1279 du 8 décembre 1992** (transposition en droit français de la directive 89/341/CEE du Conseil du 3 mai 1989 [66]) réunit au sein d'un même texte la possibilité d'utiliser certains médicaments sans AMM, qu'ils soient **importés** ou **en cours de développement**. En effet, l'article L.601-2 du CSP tel que créé par la loi du 8 décembre permet l'utilisation à titre exceptionnel de médicaments sans AMM lorsque ceux-ci :

- « sont destinés à traiter des pathologies graves, alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, dès lors que leur efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ; ». On retrouve ici la notion de produit en cours de développement.
- « sont destinés à des patients atteints de maladies rares et dès lors qu'il n'existe aucun médicament déjà autorisé au sens de l'article L. 601 et susceptible de se substituer à eux;
- sont importés en vue de leur prescription à des malades nommément désignés, sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors qu'ils sont autorisés à l'étranger. » Il est fait mention ici de médicament importé depuis l'étranger, où il possède une AMM.[67]

Cette autorisation est délivrée pour une **durée limitée**, par le **ministre chargé de la santé** avec **l'accord préalable** par le **titulaire des droits d'exploitation du produit** dans le cadre d'un médicament en cours de développement ou à la **demande d'un médecin traitant** dans le cadre d'un médicament importé pour un patient donné.

En **1993**, le Professeur Luc Montagnier transmet au Premier Ministre M. Edouard Balladur son rapport sur le SIDA. Dans ce rapport, il propose notamment d'utiliser les dispositions de la loi du 8 décembre 1992 pour permettre une mise à disposition précoce des médicaments expérimentaux aux patients selon un **protocole thérapeutique** et non un protocole d'essai.

Ces propositions seront reprises dans le **décret d'application n°94-658 du 8 juillet 1994** de la loi du 8 décembre 1992 où la notion d'ATU apparaît pour la première fois. Ce décret définit les modalités de demande notamment la composition du dossier de demande, les conditions d'octroi et l'instance en charge de l'évaluation de la demande, la durée de l'ATU, les obligations du titulaire de l'ATU, notamment en termes de pharmacovigilance, les conditions de renouvellement, de suspension, de retrait et de caducité de l'ATU.[68]

Par la suite, la loi du 8 décembre est modifiée par **la loi n°96-452 du 28 mai 1996** portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire [69] et par son décret d'application[70]. On retrouve plusieurs différences notoires à savoir :

- la **disparition** de la distinction entre **maladie rare et grave** (le dossier de demande d'ATU est identique quel que soit la pathologie),
- la **disparition** de la **mention de médicament importé**, il est dorénavant possible de demander une ATU pour un médicament fabriqué en France,
- L'**introduction** du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi entre l'Agence du médicament et le titulaire des droits d'exploitation.

Cette nouvelle loi met en évidence les deux types d'ATU que nous connaissons aujourd'hui :

- **L'ATU de cohorte**, destinée à un groupe de patients et
- **L'ATU nominative** à destination d'un patient donné.

## **5.2 Cadre réglementaire tel que nous le connaissons aujourd'hui**

L'article 5(1) de la Directive 2001/83/CE modifiée, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain introduit la possibilité pour les EMs d'autoriser dans certains cas l'utilisation exceptionnelle de médicaments ne bénéficiant pas d'AMM.[36] Principe que l'on retrouve également à l'article 83 du règlement 726/2004.[2]

En France, pays pionnier, cette utilisation exceptionnelle, de rendre disponible une spécialité pharmaceutique n'ayant **pas d'AMM en France et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique** lorsqu'il existe un besoin thérapeutique non couvert est conditionnée à la délivrance d'une ATU par l'ANSM. L'article L.5121-12 du code de la santé publique fixe les conditions d'utilisation à titre exceptionnel. Cela s'applique à **certains médicaments** :

- Dans des indications thérapeutiques précises,
- 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,
- L'efficacité et la sécurité sont présumées,
- Pour une durée limitée [71]

Ce dispositif se situe entre les **essais cliniques** et la **commercialisation du médicament**. Il est important de rappeler que les ATUs ne doivent pas se substituer aux essais cliniques. En effet, les essais cliniques sont les seuls à pouvoir apporter les **informations indispensables à l'évaluation du rapport B/R** du médicament. Ce dispositif n'a donc pas pour objectif l'investigation, il permet uniquement aux patients d'accéder au traitement plusieurs mois ou années avant la mise à disposition du médicament et cela afin de leur éviter toute perte de chance.

L'ATU ne doit pas non plus être envisagée dans le but de poursuivre le traitement d'un patient initié dans le cadre d'un essai clinique. Dans ce contexte-là, il conviendra de prolonger l'essai clinique concerné par un **amendement au protocole** ou de proposer un **essai de poursuite de traitement**. [72]



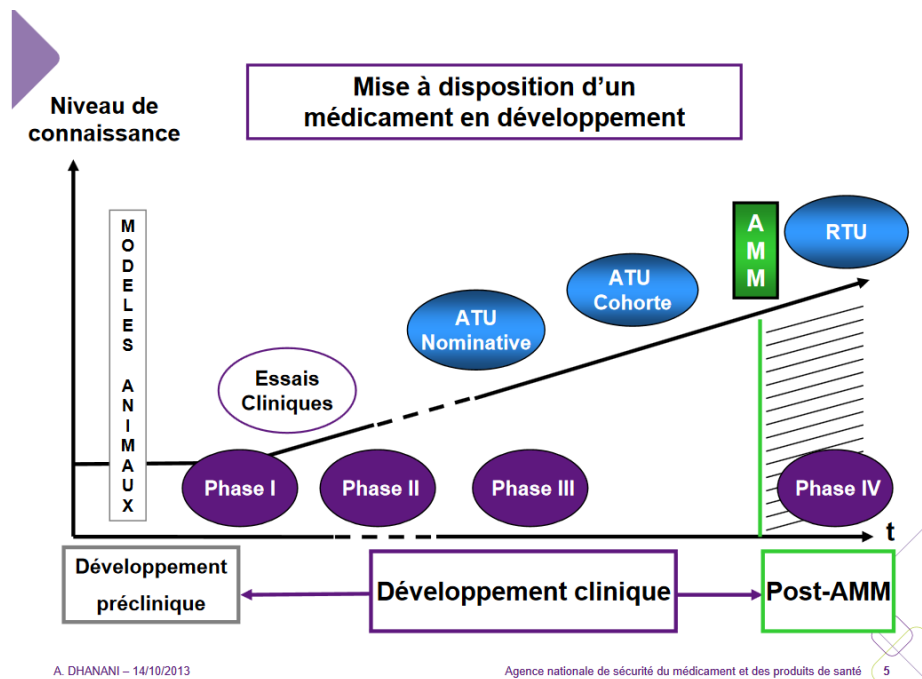


Figure 11: Mise à disposition d'un médicament en développement[48]

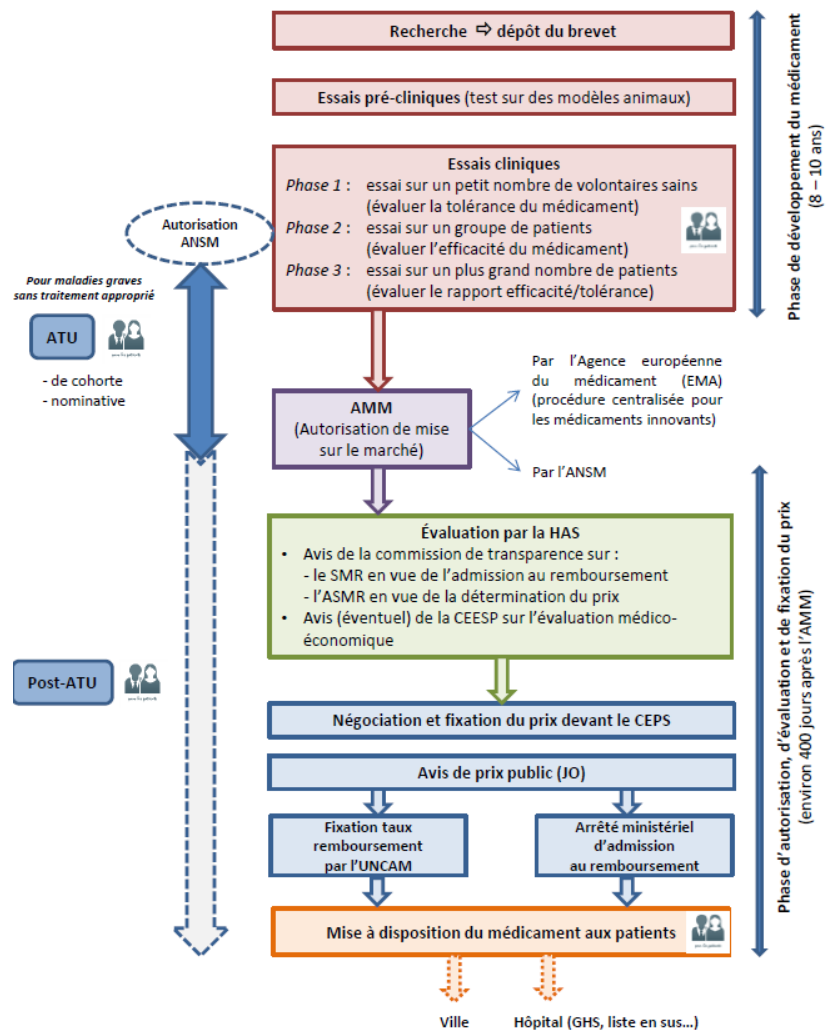


Figure 12 : Parcours d'accès au marché et aux patients[73]

On distingue deux types d'ATU, l'ATU nominative (ATUn) et l'ATU de cohorte (ATUc).

### **5.3 L'ATU nominative**

L'ATUn est délivrée **à la demande** et **sous la responsabilité d'un médecin hospitalier** (ou d'un interne en médecine sous la responsabilité du praticien dont il relève) pour un **patient donné**, et lorsque ce dernier **ne peut participer à un essai clinique** et qu'en l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves pour le patient sont très fortement probables.

Le patient doit être informé par le médecin de sa situation en l'absence de traitement et des risques et bénéfices encourus par la prise de ce médicament. La procédure suivie est inscrite dans le dossier médical du patient.

L'autorisation est accordée pour une **durée limitée** correspondant à la durée du traitement, et **ne peut dépasser un an**. Cependant elle **peut être renouvelée** sur demande du médecin prescripteur.

Depuis 2012 [74], une demande d'ATUn n'est recevable que si l'une des conditions suivantes est remplie :

- Une demande d'ATU de cohorte ou une demande d'AMM au titre de l'article L. 5121-8 ou du règlement n°726/2004 a été déposée, mais aucune décision n'a été prise ou le laboratoire, titulaire des droits d'exploitation du médicament, s'engage à déposer une demande d'ATU de cohorte ou une demande d'AMM, dans un délai fixé par l'ANSM,
- Des essais cliniques sont réalisés en France (ou en cours de demande),
- L'état clinique du patient nécessite un traitement immédiat, applicable uniquement pour des traitements de maladies aiguës sans alternative thérapeutique prises en charge par l'assurance maladie,
- Le nombre total d'ATUn délivrées ne dépasse pas un certain seuil fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale,
- Le médicament ne dispose pas d'une première AMM, indépendamment de l'indication pour laquelle la demande est effectuée, ni d'une ATUc.

Par dérogation, une ATUn peut être délivrée si le médicament a fait l'objet d'un **arrêt de commercialisation**, lorsque **l'indication thérapeutique sollicitée est différente** de celle de l'AMM du médicament ayant fait l'objet de cet arrêt et qu'il existe de **fortes présomptions d'efficacité et de sécurité** du médicament dans cette indication.

#### **5.3.1 Procédure de demande d'une ATUn**

A compter du 1<sup>er</sup> janvier 2020 les demandes doivent être exclusivement transmises *via* le système de téléprocédure e-Saturne qui remplace la communication par fax [71] [72]. Ce nouveau système de téléprocédure permet de simplifier et de renforcer un accès rapide et équitable à l'innovation thérapeutique pour les patients.[77]

Dans un premier temps, le **prescripteur** consulte le **référentiel des ATUs** sur le site internet de l'ANSM. Le référentiel répertorie toutes les spécialités ayant fait l'objet d'une ATUn et mentionne leurs critères d'octroi et les informations utiles à la prescription et à l'utilisation des

médicaments telles que les conditions d'utilisation, le RCP, le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT), le cas échéant. Ces informations sont renseignées sous la forme de « fiche » et cela pour chacun des produits.

Le médecin remplit ensuite les champs habituels d'une demande d'ATUn à savoir :

- Les **informations sur le patient** : les initiales des nom et prénom du patient, son âge, son sexe et son poids,
- Les **informations sur le prescripteur et sur le pharmacien** : le nom et la qualité du médecin prescripteur ainsi que le nom du pharmacien,
- Les **informations sur le traitement** envisagé : le nom du médicament ou son nom de code, sa forme pharmaceutique, son dosage et la posologie prescrite,
- Les **motifs de la demande** et les éléments qui permettent d'établir que la demande est applicable,
- **L'indication thérapeutique**,
- **L'engagement** du prescripteur à informer le patient,
- Toutes informations à la disposition du prescripteur au moment de la demande. [78]

Deux situations se présentent :

- Le **médicament est inscrit sur ce référentiel** :
  - Si la situation clinique du patient répond à tous les critères d'octroi mentionnés dans le référentiel, le prescripteur doit attester que la situation de son patient est conforme à ces critères d'octroi. Dans ce cas, aucune information supplémentaire n'est requise ;
  - Si la situation clinique du patient ne répond pas à au moins un des critères d'octroi mentionnés dans le référentiel, le prescripteur doit justifier sa demande.
- Le **médicament n'est pas inscrit dans le référentiel**, le prescripteur doit également justifier sa demande. Des documents peuvent être joints afin de justifier la demande.

Cette demande est automatiquement transmise *via* l'application e-saturne à la PUI.

La demande est ensuite adressée à l'ANSM par la PUI après vérification de la prescription.

En complément de la demande transmise par la PUI, le DG de l'agence demande au titulaire des droits d'exploitation du médicament concerné ou à son mandataire de lui transmettre les documents attestant que ce médicament a fait l'objet soit (à l'exception de la dérogation prévue pour les médicaments ayant fait l'objet d'un arrêt de commercialisation) :

- D'une demande d'ATUc ;
- D'une demande d'AMM ;
- D'une demande d'essais thérapeutiques ou l'attestation que des essais thérapeutiques sont conduits en France pour le médicament considéré ;
- De l'engagement du titulaire des droits d'exploitation à déposer, dans un délai approuvé par l'agence, une demande d'ATUc ou une demande d'AMM.[79]

L'ANSM peut également lui demander de transmettre :

- Toute information relative à l'efficacité, à la sécurité (bibliographie, brochure investigateur, dossier du médicament expérimental, PSUR (rapport périodique actualisé de pharmacovigilance), DSUR (rapport de sécurité du médicament en cours de développement) etc.), à la fabrication et au contrôle du médicament ;
- Toute information relative aux titres et objectifs des essais thérapeutiques en cours avec leur état d'avancement, aux essais thérapeutiques programmés, à l'identité de l'investigateur principal de ces essais ainsi que, pour les essais thérapeutiques conduits en France, les informations relatives à l'identité de l'ensemble des investigateurs et la désignation du ou des lieux concernés ;
- La copie de l'autorisation si le médicament possède une AMM à l'étranger.[79]

L'ANSM évalue cette demande et délivre l'ATU si les conditions sont remplies. En fonction de l'état d'urgence thérapeutique et de l'état des connaissances sur le médicament, le délai de réponse de l'ANSM varie :

- Lorsque le médicament figure sur le référentiel et que la demande est conforme aux critères d'octroi, la décision est immédiate.
- Lorsque le médicament n'a jamais été évalué ou que la demande n'est pas conforme aux critères d'octroi d'un médicament déjà enregistré dans le référentiel, le délai de réponse tient compte du délai de constitution du dossier et de son évaluation.

Le prescripteur et le pharmacien de la PUI sont informés par courriel qu'une décision a été prise, les invitant à se rendre sur l'application afin de connaître la décision.[77]

### **5.3.2 Rôle des différents acteurs dans le cadre d'une demande d'ATU nominative**

#### **Le médecin prescripteur :**

- Envoi la demande d'ATU au pharmacien,
- Informe ses patients et si possible leur médecin traitant et inscrit la procédure suivie dans le dossier médical des patients concernés,
- Assure une surveillance étroite des patients traités, et le cas échéant, recueille et transmet les informations recueillies selon les modalités requises dans le PUT,
- Respecte les exigences de pharmacovigilance,
- Tient informé le pharmacien de son établissement de santé du déroulement du traitement des patients par le médicament concerné,
- Répond à toute demande d'information émanant de l'ANSM, pour l'évaluation de sa demande ou dans le cadre du suivi des patients traités.

### Le pharmacien :

- Adresse la demande d'ATUn reçu par le médecin à l'ANSM et le cas échéant, recueille les compléments d'information demandés par l'ANSM,
- Reçoit l'ATU,
- Commande, importe le cas échéant, réceptionne et dispense le médicament,
- Respecte les exigences de pharmacovigilance,
- Le cas échéant, prend connaissance et veille au respect du PUT,
- Le cas échéant, reçoit de la part du titulaire des droits d'exploitation, le résumé du rapport de synthèse approuvé par l'ANSM.

### L'entreprise exploitant le médicament :

- Distribue le médicament à la PUI ou à la personne autorisée, au vu de l'ATU délivrée par l'ANSM,
- Ne peut diffuser aux professionnels de santé concernés que des informations relatives au médicament et préalablement validées par l'ANSM,
- Met en place, le cas échéant, le PUT élaboré en collaboration avec l'ANSM et établit un rapport de synthèse des données recueillies et le transmet à l'ANSM selon une périodicité fixée,
- Applique les dispositions de pharmacovigilance.

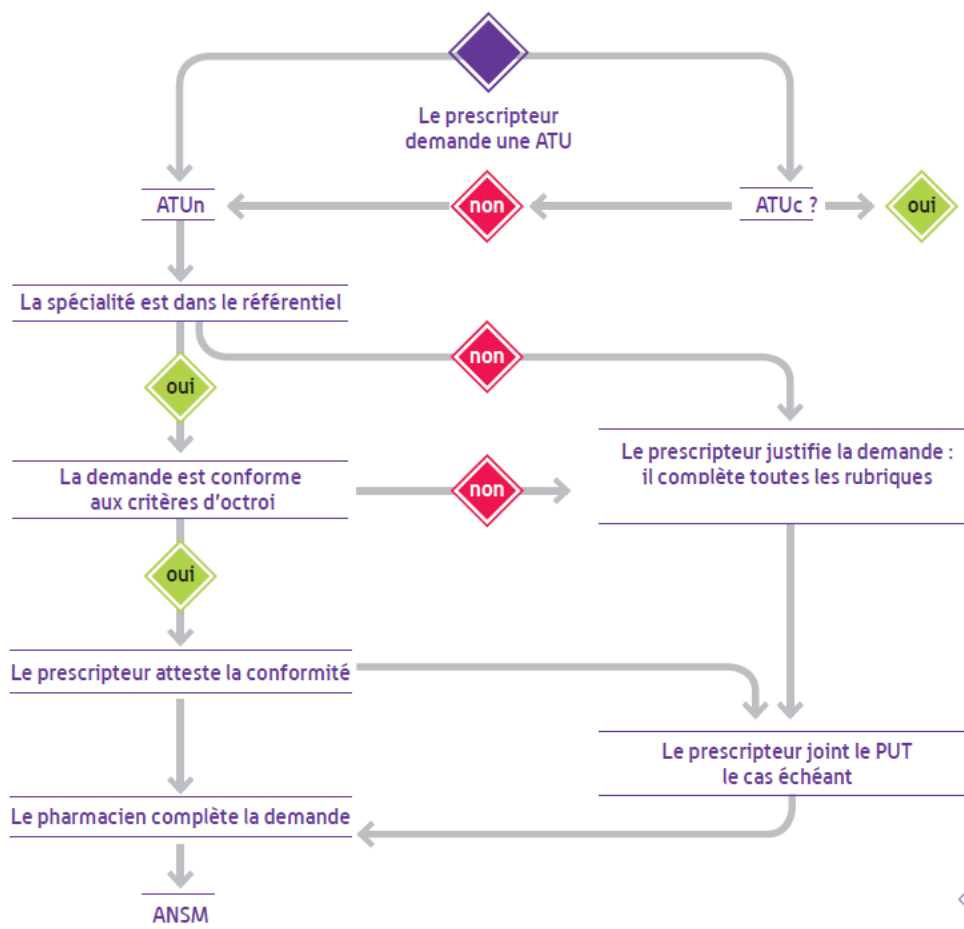


Figure 13 : Arbre de décision[80]

## **5.4 L'ATU de cohorte**

La demande d'ATUc est déposée par le **titulaire des droits d'exploitation** du médicament pour un **groupe de patients** et concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques. L'ATUc est accordée par le DG de l'ANSM pour une **durée d'un an et renouvelable sur demande**.

Sa délivrance est subordonnée au **dépôt d'une demande d'AMM**. En effet, le titulaire des droits d'exploitation du médicament doit avoir déposé une demande d'AMM en amont de la demande d'ATUc ou s'engager à la déposer dans un délai fixé à compter de la date d'octroi de l'ATU.

### **5.4.1 Procédure**

Conformément à l'article R. 5121-68 du CSP la demande est accompagnée d'un dossier qui comprend notamment :

- Les motifs de la demande au regard de l'article L.5121-12 du code de la santé publique,
- L'engagement à déposer une demande d'AMM et la date envisagée de ce dépôt, le cas échéant, la copie de la demande d'AMM,
- Le projet de RCP, de notice d'information des patients et d'étiquetage rédigé en français,
- Le projet de PUT rédigé en français,
- Les titres et les objectifs des essais cliniques en cours avec leur état d'avancement et les essais cliniques programmés dans la même pathologie et l'identité du ou des investigateurs principaux, et pour les essais conduits en France l'identité et la désignation du ou des lieux de recherche concernés,
- Lorsque le médicament est autorisé à l'étranger : la copie de l'autorisation délivrée par l'AC concernée, la copie du RCP correspondant et le dernier PSUR ou les documents équivalents,
- Toute information sur une utilisation exceptionnelle et précoce dans l'indication sollicitée dans le monde, la copie de(s) avis scientifique(s) délivré(s) par toute AC, le cas échéant,
- Le nombre estimé de patients en France concernés par la demande etc. [81]

L'évaluation de la demande d'ATUc porte notamment sur la qualité pharmaceutique, la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament dans l'indication revendiquée. L'ANSM est organisée en direction produits (par aire thérapeutique) et chacune de ces DP s'occupe des ATUc qui les concernent.

L'ATUc est accordée pour une indication précise et est accompagnée du RCP, de l'étiquetage, de la notice d'information destinée au patient, ainsi que du PUT.[82] Certains de ces documents sont publiés sur le site de l'ANSM :

- PUT conclu,
- Résumés des rapports de synthèse,
- Liste des médicaments faisant l'objet d'une ATUc ainsi que la liste des médicaments pour lesquels cette autorisation a été refusée, suspendue ou retirée ainsi que les motifs justifiant la suspension ou le retrait de cette ATUc.[83]

Une partie de la liste des ATUc en cours ainsi qu'un exemple de « Fiche » d'un produit sous ATUc sont disponibles en Annexe 1 et 2.

#### **5.4.2      Modalité d'information du patient et initiation du traitement**

Chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée doit préalablement à la mise en place du traitement être informé par le prescripteur, de l'absence d'alternative thérapeutique, des modalités de mise à disposition exceptionnelle du médicament, des caractéristiques du médicament (notamment des bénéfices et des risques), des modalités de surveillance dont il fait l'objet, des modalités de signalement des effets indésirables.

Ils sont également informés que des données concernant leur traitement seront collectées et transmises au titulaire de l'ATUc et à l'ANSM.

Une note d'information est disponible dans le PUT et remise au patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, en complément des explications orales délivrées par le prescripteur.

Dans un premier temps, le médecin prescripteur et/ou le pharmacien contacte le titulaire de l'ATUc afin d'obtenir un PUT, ou se rend sur le site internet de l'ANSM.

Le prescripteur prend connaissance de ce PUT et adresse, *via* le pharmacien de son établissement, une fiche de demande d'accès au traitement selon les modalités décrites dans le PUT.

Cette fiche de demande est validée par le laboratoire, conformément aux critères retenus dans l'ATU et le PUT correspondant.

Une fois la demande validée, le laboratoire exploitant l'ATU honore la commande de médicaments émanant du pharmacien.

### **5.4.3 Rôle des différents acteurs intervenant dans le cadre d'une ATUc**

#### **Le médecin prescripteur :**

- Informe les patients et si possible leur médecin traitant et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier médical des patient concernés,
- Informe le pharmacien de son établissement de santé du déroulement du traitement des patients par le médicament dans le cadre de l'ATUc,
- Respecte l'ensemble des conditions d'utilisation décrites dans le RCP et le PUT et de recueil d'informations,
- Assure la surveillance des patients traités, le recueil et la transmission des informations recueillies au titulaire de l'ATUc selon les modalités décrites dans le PUT,
- Signale tout arrêt de traitement et les raisons de cette interruption au pharmacien de l'établissement de santé concerné et au titulaire de l'ATUc,
- Respecte les exigences de Pharmacovigilance,
- Respecte les obligations figurant au PUT.

#### **Le pharmacien de l'établissement de santé :**

- Prend connaissance et veille au respect du PUT,
- S'assure qu'il détient toutes les informations relatives au traitement des patients par le médicament en ATUc dans son établissement,
- Commande, réceptionne, dispense le médicament concerné et gère les stocks,
- Respecte les exigences de pharmacovigilance,
- Le cas échéant, reçoit de la part du titulaire des droits d'exploitation, le résumé du rapport de synthèse approuvé par l'ANSM.

#### **Entreprise exploitant le médicament en ATUc :**

- Diffuse le PUT aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Antipoison et, sur demande, aux prescripteurs et aux pharmaciens concernés,
- S'assure de la mise en place du PUT, contrôle pour chaque patient le respect des critères d'inclusion définis dans le PUT et dans le RCP,
- Recueille les données transmises par les prescripteurs et les pharmaciens, puis les analyse,
- Respecte les modalités de déclaration des effets indésirables,
- Etablit pour l'ANSM un rapport périodique de synthèse comportant l'analyse de toutes les données recueillies dans le cadre du PUT et de toute information qui pourrait entraîner une modification de l'évaluation du rapport B/R,
- Diffuse aux prescripteurs, aux pharmaciens dispensateurs et à l'ensemble des CRPV et des Centres Antipoison un résumé de ce rapport, une fois validé par l'ANSM. Ces résumés sont également publiés sur le site internet de l'ANSM,
- Transmet chaque début de mois à l'ANSM, le nombre de nouveaux patients inclus dans l'ATUc pendant le mois écoulé (par email),
- Transmet à tout moment à l'ANSM, toute nouvelle donnée pouvant entraîner une modification de l'évaluation du rapport B/R lié au médicament (par exemple, interdiction, restriction posée par une autorité étrangère, résultats d'études, etc.).



## **5.5 ATUc et ATUn : deux procédures, mais des similitudes**

### **5.5.1 Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations**

Le PUT est établi entre l'ANSM et le titulaire des droits d'exploitation du médicament et décrit les conditions de délivrance de l'ATU, l'objet du PUT, les obligations relatives à la Pharmacovigilance ainsi que le rôle de chacun des intervenants dans le cadre de ce dispositif d'ATU.

Il permet également de fixer les modalités de prescription, de délivrance, d'utilisation du médicament, de suivi des patients traités ainsi que les modalités de recueil des données (caractéristiques des patients traités, conditions réelles d'utilisation, efficacité, effets indésirables) et de mise en œuvre de la pharmacovigilance.

Le RCP, la note d'information et la notice d'utilisation destinées aux patients et les formulaires de demande de PUT et de suivi médical sont également disponibles dans ce PUT. Il est possible, en fonction des médicaments, de retrouver des documents additionnels comme par exemple un bordereau de commande du médicament et une carte patient (voir Annexe 3).

Ce protocole est transmis aux médecins susceptibles de prescrire le médicament qui en font la demande et aux pharmaciens susceptibles de le dispenser ainsi qu'aux CRPV et aux centres antipoison, par le titulaire des droits d'exploitation ou, le cas échéant, son mandataire. Le titulaire des droits d'exploitation du médicament ou son mandataire, les médecins prescripteurs et les pharmaciens respectent les obligations figurant dans le protocole.[84]

### **5.5.2 Rapport de synthèse**

Dans le cadre des obligations de suivi prévues par le PUT, le titulaire des droits d'exploitation du médicament ou son mandataire, adresse au directeur général de l'ANSM un rapport de synthèse selon une périodicité établie par ce dernier.

Ce rapport est une synthèse de toutes les informations recueillies dans le cadre de la mise en œuvre du PUT, relatives aux conditions d'utilisation du médicament, à son efficacité et à sa sécurité d'emploi ainsi que toute information pertinente. Il contient également une analyse du rapport B/R.

Après approbation par l'ANSM du résumé du rapport de synthèse, le titulaire de l'ATU ou son mandataire transmet ce résumé aux médecins qui ont prescrit le médicament, aux pharmaciens qui l'ont délivré, aux CRPV et aux centres antipoison. Ce résumé est également publié sur le site Internet de l'ANSM.[85]

Conformément aux articles R.5121-73-2 et R.5121-73-3 du CSP et en complément de ce rapport de synthèse, le DG de l'ANSM peut demander au titulaire de lui transmettre à tout moment des données afin de pouvoir évaluer en continu le rapport B/R du médicament.

De plus, le titulaire a l'obligation de transmettre, sans délai, à l'Agence, toute nouvelle donnée susceptible d'entraîner une modification de l'évaluation de ce rapport B/R, notamment toute

interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente de tout pays dans lequel le médicament est disponible ainsi que les résultats de toutes les études, qu'ils soient ou non favorables.

Dans ce rapport, les données relatives à l'efficacité concernent l'indication mentionnée dans l'autorisation, alors que les données relatives à la sécurité concernent toutes les indications et populations, mentionnées ou non dans l'autorisation.[86][87]

### 5.5.3 **Prescription, dispensation et importation, le cas échéant**

Les différentes dispositions en termes de **prescription** prévues pour les médicaments pour lesquels une AMM a été délivrée sont également applicables aux médicaments disposant d'une ATU. Le médicament peut donc être classé parmi l'une des catégories suivantes :

- Médicament réservé à l'usage hospitalier,
- Médicament à prescription hospitalière,
- Médicament à prescription initiale hospitalière,
- Médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes,
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.[88]

En raison de son statut, le médicament ne peut être dispensé par une pharmacie d'officine. En effet, la dispensation d'un médicament sous ATU est **exclusivement réservée à la PUI**. [82][89]

Conformément aux articles L.5124-13 et R.5121-108 du Code de la santé publique, l'ATU nominative et l'ATU de cohorte **valent autorisation d'importation**. Par conséquent, la sollicitation de l'ANSM en vue de l'obtention d'une autorisation d'importation n'est pas nécessaire pour les médicaments bénéficiant d'une ATU<sub>n</sub> ou d'une ATU<sub>c</sub>.

Dans le cadre de l'ATU<sub>n</sub> et lorsque le produit **n'est pas disponible en France**, il revient au pharmacien de l'établissement de santé d'importer lui-même le médicament. Une copie de l'ATU<sub>n</sub> délivrée par l'ANSM doit accompagner la commande.

Pour finir le pharmacien réceptionne et dispense le médicament conformément aux règles fixées par l'ATU.

Dans un souci d'optimisation des délais de délivrance des médicaments, il s'est avéré nécessaire que les pharmacies des établissements de santé puissent faire un stock des produits pour lesquels les délais d'importation ou de commande peuvent être longs. Dans ce contexte de constitution de stock, la PUI devra obtenir préalablement à l'importation du médicament une autorisation spécifique délivrée par le DG de l'ANSM.

#### 5.5.4 Pharmacovigilance

La PV des médicaments faisant l'objet d'une ATU suit les **mêmes règles** que la PV des médicaments bénéficiant d'une AMM. Les articles R. 5121-150 et suivants du code de la santé publique s'appliquent donc pour les médicaments faisant l'objet d'une ATU.

Il existe néanmoins, **certaines spécificités** dans la mesure où l'article R. 5121-172 code de la santé publique prévoit que :

- pour les médicaments faisant l'objet d'une ATU avec PUT : ce PUT fixe les modalités d'exercice des obligations prévues aux articles R. 5121-161 et aux articles R. 5121-166 à R. 5121-170,
- pour les médicaments faisant l'objet d'une ATU sans PUT : les PSUR respectent un modèle type fixé par décision du DG de l'ANSM.

#### 5.5.5 Renouvellement d'une ATU

Toute demande de renouvellement fait l'objet d'une **nouvelle ATU** et doit être transmise à l'Agence.

Lorsque le renouvellement d'une **ATU** est nécessaire, la demande peut être rédigée en utilisant l'avis favorable qui a été délivré, et en complétant exclusivement les informations liées au renouvellement. Afin de justifier la poursuite du traitement, cette demande doit être accompagnée de toute information relative à l'efficacité et à la sécurité d'emploi du médicament concernant le patient pour lequel cette autorisation a été délivrée [47] : données de suivi du patient si le médicament ne fait pas l'objet d'un PUT et informations actualisées prévues par le protocole s'il fait l'objet d'un PUT.

La demande de renouvellement d'une **ATU** doit être adressée au DG de l'ANSM au plus tard deux mois avant la date d'expiration de l'autorisation. Cette demande est accompagnée des informations actualisées transmises lors de la demande initiale. L'instruction de la demande de renouvellement démarre lorsque le dossier est complet.

### 5.5.6 Etat des lieux des ATUs

	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Octrois d'ATUn</b>	25 521	24 791	27 095	22 295	21 633
<b>Médicaments mis à disposition par an</b>	208	219	205	253	217
<b>Patients inclus</b>	18 831 dont 12 822 en initiation de traitement	17 829 dont 12 175 en initiation de traitement	19 625 dont 14 029 en initiation de traitement	16 621 dont 11 390 en initiation de traitement	15 987 dont 11 342 en initiation de traitement

*Tableau 6: Bilan des ATUn [90]*

	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Nouvelles substances ayant obtenu une ATUc</b>	25	13	10	11	20
<b>Médicaments sous ATUc ayant obtenu l'AMM</b>	24	12	9	8	16
<b>Patients nouvellement inclus</b>	12 111	10 216	11 909	8 250	5 642

*Tableau 7 : Bilan des ATUc [90]*

Il ressort de ces tableaux que de nombreuses ATUn sont accordées chaque année, en moyenne 18 000 patients par an sont traités dans le cadre de ces ATUs.

S'agissant des ATUc, on remarque que le nombre de nouvelles substances ayant obtenu une ATUc varie en fonction des années, de même que le nombre de patients nouvellement inclus. On peut également mettre en évidence que la majorité des médicaments sous ATU de cohorte obtiennent une AMM.

En 2019, 3 766 patients ont été inclus dans le dispositif des ATUc.[91]

### 5.5.7 Post-ATU

La **date de fin d'ATU**, date à laquelle l'ATUc cesse d'être effective ou date à laquelle cesse la délivrance de l'ATUn, est fixée par le **DG de l'ANSM**. La fixation de cette date prend en considération la **date de notification de l'AMM** et le **délai nécessaire à la mise à disposition du médicament** conformément à son AMM, et est essentiellement dépendante du délai nécessaire à la mise en conformité de la notice et de l'étiquetage avec l'AMM et, le cas échéant, à la mise en œuvre du PGR et du Plan de Minimisation du Risque (PMR).[92]

Ce délai n'est pas inférieur à un mois à compter de la notification de la décision d'AMM et devra être limité à trois mois, sauf exception.[93]

La date à laquelle l'ATUc cesse de produire ses effets est communiquée par le DG de l'agence au titulaire de cette autorisation et au titulaire de l'AMM. La date à laquelle l'ATUn n'est plus délivrée est communiquée au titulaire de l'AMM. Ces dates sont également communiquées aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.[92]

Théoriquement, l'ATU prend donc fin à cette date. Cependant, comme mentionné précédemment, la délivrance de l'AMM ne permet pas au patient de bénéficier immédiatement du médicament car des étapes administratives doivent encore intervenir.

Il ne serait pas envisageable de priver les patients de leur traitement pendant plusieurs mois, aussi, une **phase également dérogatoire** prend le relai, la phase de « **post-ATU** ». Cette période s'étend de la date fixée par le DG de l'ANSM au moment de l'obtention de son AMM à la date **d'inscription sur la liste des spécialités remboursables**.

Aussi, dès lors que le médicament a fait l'objet d'une ATU nominative ou de cohorte et que le traitement a été initié sous ATU, les patients continuent de bénéficier d'une prise en charge du traitement, sous réserve que l'indication n'ait pas fait l'objet d'une évaluation défavorable au titre de l'AMM et qu'une demande de remboursement ait été déposée pour l'indication considérée dans le mois suivant l'obtention de son AMM.

Depuis la **loi de financement de la sécurité sociale pour 2019**[94],

- Les **nouvelles indications** d'un médicament qui dispose d'une AMM pour au moins une de ces indications et
- Les médicaments **n'ayant jamais bénéficié d'une ATU** pour une indication particulière, et qui disposent d'une AMM dans l'indication considérée

peuvent faire l'objet d'une ATU et d'une prise en charge par la sécurité sociale sous certaines conditions, on parle respectivement « **d'ATU d'extensions d'indication** » et d'« **accès direct au post-ATU** ». On peut noter que l'ouverture de l'ATU aux extensions d'indication est une des propositions mentionnées dans le rapport d'information n° 569 (2017-2018), fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales, déposé le 13 juin 2018.[73]

Il est important de rappeler qu'avant la promulgation de cette loi, l'ATU était réservée aux médicaments qui ne disposaient pas encore d'une AMM. Il s'agit d'une grande avancée qui permet de renforcer l'accès précoce de certains médicaments aux patients. Par exemple, il est désormais possible pour un médicament qui a une AMM dans le traitement d'un cancer de bénéficier du dispositif d'ATU pour le traitement d'un autre type de cancer si l'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats des essais cliniques et ainsi permettre aux patients de bénéficier de cette thérapeutique plusieurs mois voire année avant l'obtention de l'AMM dans cette nouvelle indication.

Le décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé et l'arrêté d'application du 11 octobre 2019 viennent préciser respectivement et pour chacune des situations mentionnées ci-dessous :

- les conditions d'octroi ainsi que les règles de prise en charge associées et [95]
- la liste des informations à transmettre par le titulaire des droits d'exploitation ou par l'entreprise qui commercialise le produit, aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale lorsqu'il sollicite une prise en charge.[96]

## **6. La RTU**

La RTU a été créée par **la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011** relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, plus communément connue sous le nom de loi Bertrand, qui a notamment pour objectif d'encadrer l'utilisation des médicaments hors du champ de leur AMM, préoccupation de nombreux acteurs du système de santé.[97] Les premières RTUs ont été mises en place durant **l'année 2014**.

A la différence des ATUs, la RTU est établie pour des médicaments qui **disposent déjà d'une AMM et à l'initiative de l'ANSM**, en vue d'encadrer et de sécuriser une pratique de **prescription hors AMM** sur le territoire national, susceptible d'exposer les patients à des risques. On peut noter que le ministre chargé de la santé ou le ministre chargé de la sécurité sociale peut saisir l'ANSM d'une demande d'élaboration d'une RTU.

Une RTU est établie par l'ANSM en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication considérée. Elle peut concerner plusieurs spécialités, le cas échéant appartenant à un groupe générique, et autoriser leur prescription dans la même indication ou dans les mêmes conditions d'utilisation, dès lors que leur mécanisme d'action est similaire.[98]

L'évaluation d'une RTU est basée sur une **présomption de rapport bénéfice/risque favorable** et est accordée pour une durée de **3 ans renouvelable**.[99]

## **6.1 Procédure d'octroi d'une RTU**

Lorsque l'ANSM envisage d'élaborer une RTU, elle demande au titulaire de l'AMM de la spécialité concernée, ou à l'entreprise qui en assure l'exploitation, de lui transmettre, dans un **délai de trois mois** à partir de la réception de la demande, **toutes les informations** dont il dispose relatives à cette indication ou à ces conditions d'utilisation et notamment :

- Les données relatives à l'**efficacité** et à la **sécurité** de la spécialité,
- Les titres et objectifs des **recherches biomédicales** en cours et leur état d'avancement ainsi que celles programmées en France ou en dehors du territoire national, les lieux de ces recherches lorsqu'elles sont effectuées en France,
- Une estimation du **nombre de patients potentiellement concernés en France**,
- Un **projet de protocole de suivi des patients** précisant les données à suivre concernant l'efficacité et la sécurité de la spécialité dans l'indication considérée ou dans les conditions d'utilisation envisagées ainsi que les informations permettant de rendre compte des conditions réelles d'utilisation de la spécialité. Une dérogation à l'obligation d'un protocole de suivi des patients est prévue par le CSP lorsqu'il existe une autre spécialité comparable disposant d'AMM ou lorsqu'il existe suffisamment de recul sur les conditions d'utilisation de cette spécialité dans cette indication.[99]
- Lorsqu'une spécialité est autorisée dans un autre Etat dans l'indication ou les conditions d'utilisation de la spécialité pharmaceutique concernée, la **copie de cette autorisation** et le RCP, ainsi que le dernier PSUR ou les documents équivalents et
- Le cas échéant :
  - o Une **copie des décisions** de refus ou de retrait d'AMM de la spécialité prises par l'AC d'un autre Etat et de tout avis scientifique rendu sur cette indication ou ces conditions d'utilisation par l'EMA ou par l'AC d'un autre Etat,
  - o L'intention du titulaire de déposer une demande de modification de l'AMM en vue de l'extension des indications thérapeutiques ou de modification des conditions d'utilisation de la spécialité à la suite de la RTU et le calendrier envisagé.[100]

Dans ce délai de 3 mois, l'ANSM sollicite l'avis du **centre de référence compétent** ou de **l'Institut national du cancer** dans le cas où l'indication ou les conditions d'utilisation concernent respectivement le traitement d'une maladie rare ou d'un cancer. Ces avis permettent notamment de mettre en évidence le besoin d'une **évaluation** par l'agence de la spécialité dans l'indication ou les conditions d'utilisation envisagées au regard des **pratiques** et des **recommandations de prise en charge thérapeutique existantes**. Ils indiquent notamment les données françaises et internationales disponibles qui permettent de présumer de l'efficacité et de la sécurité du médicament dans l'utilisation concernée. Les avis qui concernent les maladies rares indiquent également les travaux conduits par le centre de référence de la pathologie.[101]

Après avoir recueillies l'ensemble de ces informations, l'ANSM **évalue l'efficacité et la sécurité présumées** de la spécialité dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Si par cette évaluation il transparaît que le rapport entre le bénéfice attendu et les effets

indésirables encourus est favorable, l'ANSM élabore un projet de RTU auquel il est joint un protocole de suivi des patients élaboré sur la base du projet transmis par le titulaire de l'AMM. Le projet de RTU et ces annexes sont transmis au titulaire, qui dispose d'un délai d'un mois pour adresser à l'agence ces observations. Ce délai peut à la demande du titulaire ou de l'exploitant être prolongé d'un mois. A l'expiration du délai, l'ANSM signe la RTU.[102]

La RTU mentionne notamment, pour chaque spécialité concernée, **l'indication**, la **posologie** et le **mode d'administration**, les **effets indésirables** et le **statut de prescription** (soumise à prescription ou non, soumise à prescription spéciale ou à prescription restreinte), s'il diffère de celui indiqué dans l'AMM. Un argumentaire accompagne cette RTU, mettant en évidence les données disponibles qui permettent de présumer que les bénéfices attendus de la spécialité concernée sont supérieurs aux risques encourus.

Cette recommandation prévoit un **protocole de suivi des patients**, qui précise les **modalités** de prescription et de suivi, de recueil et d'exploitation des informations concernant **l'efficacité**, les **effets indésirables** et les **conditions réelles d'utilisation** de la spécialité par le titulaire de l'AMM ou l'entreprise qui l'exploite, le **rôle** de chacun des intervenants pour le suivi des patients et notamment celui des prescripteurs et des pharmaciens et du titulaire de l'AMM ainsi que la **périodicité et les modalités de l'envoi** à l'agence **des rapports de synthèse** de ces données.

Ce protocole comprend notamment une fiche d'initiation du traitement, une fiche de suivi et une fiche d'arrêt de traitement dans le cadre de la RTU, l'argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité et une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU.[98]

## **6.2 Prescription et délivrance d'un médicament bénéficiant d'une RTU**

Les spécialités bénéficiant d'une RTU sont mises à la disposition des prescripteurs par le titulaire de l'AMM ou par l'entreprise qui en assure l'exploitation.

Dès lors que cette RTU est mise en place par l'ANSM, le médicament peut faire l'objet de prescription dans cette indication et dans les conditions d'utilisation correspondantes dès lors que le prescripteur juge qu'elle répond aux besoins du patient. L'existence d'une spécialité ayant fait l'objet, dans cette même indication, d'une AMM ou d'une ATU, ne fait pas obstacle à une telle prescription dès lors qu'elle ne répond pas aux besoins du patient.

Le patient est informé par le prescripteur que la prescription n'est pas conforme à l'AMM et qu'il existe une RTU pour ce médicament et des risques et des bénéfices que le médicament peut apporter. La mention " Prescription sous recommandation temporaire d'utilisation " est annotée sur l'ordonnance et permet notamment le contrôle pharmaceutique par le pharmacien.

Les différentes dispositions en termes de prescription prévues pour les médicaments pour lesquels une AMM a été délivrée sont également applicables aux médicaments disposants d'une



RTU comme c'est également le cas pour les spécialités sous ATU. Le médicament peut donc être classé parmi l'une des catégories suivantes :

- Médicament réservé à l'usage hospitalier,
- Médicament à prescription hospitalière,
- Médicament à prescription initiale hospitalière,
- Médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes,
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

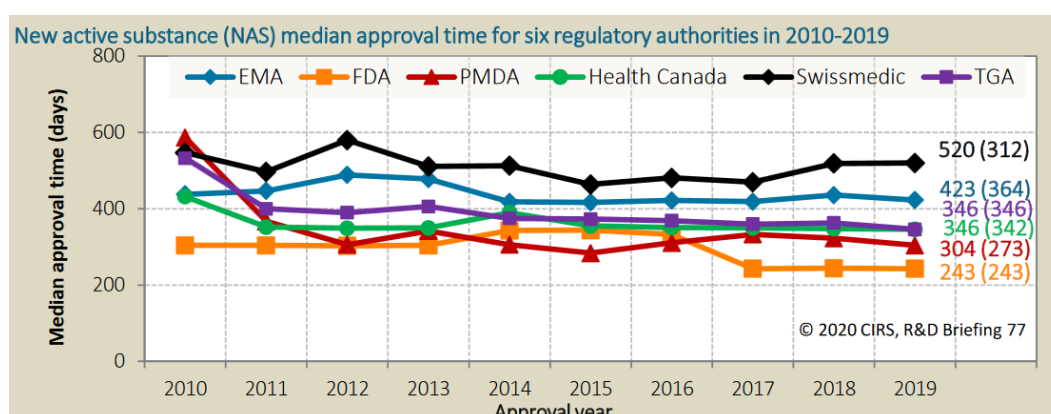
Une RTU peut, à la différence d'une ATU, être délivrée par une **pharmacie de ville**.

La RTU est assortie de l'obligation pour le laboratoire de mettre en place un suivi des patients traités portant sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation hors AMM concernée pour permettre à l'Agence de réviser la présomption de rapport B/R sur lequel la RTU est fondée, et le cas échéant de la suspendre ou de la retirer sans délai.[99]

#### IV. Les dispositifs d'accès précoce à l'étranger : Europe et Etats-Unis

Le **délai d'approbation** (date de soumission à date d'approbation par l'AC) d'une nouvelle substance active varie d'une agence à une autre. Au fil des ans, ce délai tend à diminuer pour certaines autorités comme par exemple les **Etats-Unis** qui est passé de **300 jours à 243 jours** en 9 ans. Pour d'autres, en revanche le délai reste **relativement stable**, en **Europe** celui-ci reste aux alentours de 420 jours, même si celui-ci a augmenté entre 2011 et 2013.

Il est important de noter que la date de fin d'évaluation et la date d'octroi de l'AMM n'est pas nécessairement identique. En effet, en Europe on remarque qu'il existe un delta de 59 jours entre ces deux dates, rallongeant d'autant plus la mise à disposition des traitements aux patients.



*Tableau 8: Temps médian d'approbation d'une nouvelle substance active pour six agences réglementaires entre 2010 et 2019 [103]*

EMA : European Medicines Agency (Autorité Européenne), FDA : Food and Drug Administration (Agence Américaine), PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Agence Japonaise), Health Canada (Autorité Canadienne), Swissmedic (Autorité Suisse), TGA : Therapeutic Goods Administration (Agence Australienne)

Chacune de ces régions du monde a mis en place des **voies d'accès réglementaires** pour faciliter un **accès plus rapide** et meilleur aux nouveaux médicaments.

Avant la mise en place de ces **programmes d'usage compassionnel**, seuls les essais cliniques permettaient l'accès à de nouveaux médicaments en cours de développement. Cependant, tous les patients ne pouvaient pas en bénéficier du fait du non-respect des critères d'inclusion qui peuvent parfois être très précis limitant ainsi le nombre de patients inclus.

Dans la suite de cette thèse, nous nous focaliserons sur deux régions du monde à savoir l'Europe et les USA.

## 1. Europe

### 1.1 L'usage compassionnel

#### 1.1.1 Principes

La réglementation Européenne permet **deux types d'accès précoce** : l'usage compassionnel et l'usage compassionnel nominatif.

##### *a. L'usage compassionnel*

Notion introduite en 2004 par l'article 83 du Règlement (CE) 726/2004 :

L'usage compassionnel est la mise à disposition d'un médicament<sup>1</sup> ne disposant pas d'une AMM, pour un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, pour lesquels les médicaments autorisés ne permettent pas un traitement satisfaisant. De plus, le médicament concerné doit faire l'objet d'essais cliniques ou être dans la phase de demande d'AMM. On peut noter que bien que les premières études soient généralement terminées, son profil de sécurité et ses recommandations posologiques peuvent ne pas être totalement établis.[2] On retrouve dans cet article les bases de l'ATUc que nous connaissons en France.

Il ressort de cette définition :

- L'exclusion de la notion de programme d'usage compassionnel nominatif, car à destination d'un groupe de patients.
- La gravité de la maladie, c'est-à-dire sa nature chronique ou gravement invalidante, ou mettant la vie en danger, doit être justifiée, sur la base de données médicales ou épidémiologiques. Les conditions chroniques et gravement invalidantes doivent tenir compte de la morbidité qui a un impact sur le quotidien des patients et de la progression de la maladie si elle n'est pas traitée. Le cancer, le SIDA, les troubles neurodégénératifs et les maladies auto-immunes sont des exemples typiques.
- Toutes les procédures (nationales et communautaires) sont concernées par le terme « médicament autorisé ».
- Les patients sans options de traitement ou ceux dont la maladie ne répond pas ou rechute aux traitements disponibles, ou pour lesquels les traitements sont contre-indiqués ou inadéquats sont concernés par la phrase « pour lesquels les médicaments autorisés ne permettent pas un traitement satisfaisant ».

---

<sup>1</sup> Médicaments mentionnés à l'Annexe 1 du Règlement 726/2004, médicament contenant une nouvelle substance active ou qui présente une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou que la délivrance d'une autorisation conformément au présent règlement présente pour les patients un intérêt au niveau de l'Union.

### **b. L'usage compassionnel nominatif**

Introduit par l'article 5 de la Directive 2001/83/CE, qui permet, en vue de répondre à des besoins spéciaux, de mettre à disposition des traitements conformément aux recommandations d'un professionnel de santé pour un patient donné et sous sa responsabilité.[36] Il ressort de ce texte les principes du dispositif d'ATUn dont nous disposons en France.

L'Europe permet un usage compassionnel au sens « large » (pour un groupe de patients ou un patient nommé), cependant il en va à **chaque pays** de mettre en place son propre dispositif, par la création de lois et de **procédures nationales** tout en respectant la réglementation Européenne mentionnée ci-dessus. [104]

La majorité des EMs ont adopté un programme d'accès précoce, connu sous différents noms selon les pays mais avec la même finalité, rendre disponible un médicament auprès des patients avant l'obtention de son autorisation et sa commercialisation. Il existe cependant des EMs qui ne disposent pas d'un programme d'accès précoce, tel que le Luxembourg.

Certains EMs ont mis en place une réglementation il y a de **nombreuses années** comme par exemple la France tandis que pour d'autres EMs, ceci est assez **récent**, la Suède par exemple.

Le **Royaume-Uni**, l'**Allemagne** et l'**Espagne** présentent des similarités avec la France.[105]

La Réglementation sur les Médicaments Humains au Royaume-Uni permet une exception, la fourniture d'un « **médicament spécial** » qui ne dispose pas d'une AMM, celle-ci s'apparente à l'ATUn car le médicament est destiné à un patient donné et sous la responsabilité du médecin. [106] [107].

En Allemagne, l'ordonnance du 14 juillet 2010, entrée en application le 22 juillet 2010 sur la base de l'article 80 de la loi Allemande sur les médicaments autorise la mise à disposition de **médicament non autorisé** auprès d'un groupe de patients sous certaines conditions. [108] [109] Une ligne directrice a été créée sur la notification d'un usage compassionnel conformément à l'ordonnance mentionnée précédemment.[110]

Quant à l'Espagne, cette dernière possède, comme la France, un système permettant un **accès individualisé** et un **accès groupé**. [111]

Parmi l'ensemble des pays qui disposent d'un dispositif d'usage compassionnel, on retrouve de nombreuses différences du fait de l'absence de détails de l'Agence en matière de procédure, entraînant ainsi une **grande disparité** entre les EMs, parmi les différences identifiées on peut citer :

- Le type d'accès précoce : pour un groupe de patient et/ou un patient unique,
- Les produits concernés par cette réglementation dérogatoire : médicament orphelins, développés par biotechnologie, fonction de l'indication thérapeutique, nouvelle substance active etc.
- Cadre réglementaire clairement défini ou non, en effet, environ une dizaine de pays possède un cadre réglementaire qui n'est pas claire, voire inexistant,
- Le stade de développement du médicament : avant, après, pendant les essais cliniques, dépôt de la demande d'AMM effectué etc.
- La procédure de demande d'AMM utilisée : à Malte le médicament doit faire l'objet d'une procédure d'évaluation centralisée pour bénéficier d'un usage compassionnel,
- Les modalités de demande : responsabilité du médecin, état de santé du patient, maladie concernée etc.[105]

The Head of Medicines Agencies a répertorié la liste des pays qui disposent de programme d'accès précoce ainsi que les liens pour accéder à ces rubriques sur leur site internet. [112]

### ***1.1.2      Notification des EMs et avis de l'EMA***

Lorsqu'un EM a recours à la mise en place d'un programme d'usage compassionnel au sens de l'article 83 du règlement (CE) 726/2004, celui-ci doit le notifier à l'EMA. Il s'agit d'une **simple notification** et non d'une demande.

Lors de sa notification à l'EMA, l'EM peut indiquer s'il considère qu'un **avis du CHMP** serait intéressant. Il est important de noter que si plusieurs EMs notifient à l'Agence avoir recours à la mise en place du même programme d'usage compassionnel au sens de l'article 83 du règlement (CE) 726/2004, sans demander l'opinion du CHMP, ce dernier étudiera dans l'intérêt des patients, la nécessité d'émettre un avis.

Les titulaires des droits d'exploitation faisant l'objet d'un usage compassionnel n'ont pas d'obligation à le notifier à l'Agence. Cependant, ils peuvent de leur propre initiative informer l'EMA des demandes de procédures d'utilisation compassionnelle. Si elle le souhaite, l'EMA pourra contacter le ou les EMs concernés mais uniquement à titre informatif.

Ces recommandations ont été mises en place pour :

- Faciliter et améliorer l'accès aux programmes d'usage compassionnel par les patients dans l'UE,
- Favoriser une approche commune concernant les conditions d'utilisation, les conditions de distribution et les patients ciblés pour l'usage compassionnel de nouveaux médicaments non autorisés,
- Accroître la transparence entre les EMs en termes de disponibilité des traitements.

Et ces avis porteront sur les **conditions de distribution, d'administration et d'utilisation** du médicament concerné.[113] [114]

Il est important de souligner que les avis complètent la réglementation des EMs mais ne la remplacent pas. Il ne définit pas non plus de cadre juridique au sein des EMs. C'est un outil optionnel mis à leur disposition.

Les 25 et 26 mars 2020, l'Estonie, la Grèce, les Pays-Bas et la Roumanie ont demandé à l'Agence un avis du CHMP sur l'usage compassionnel du **remdesivir** dans le traitement de la **COVID-19**, maladie infectieuse causée par un coronavirus et considérée comme une urgence de santé publique de portée internationale par l'Organisation Mondiale de la Santé. [115]

Le remdesivir est un inhibiteur de l'ARN polymérase viral qui interfère avec la production de matériel génétique viral, empêchant le virus de se multiplier. Ce médicament a initialement été développé pour traiter la maladie à virus Ebola et a montré une large activité *in vitro* contre différents virus à ARN, y compris le SRAS-CoV-2, virus responsable de la COVID-19.

Répondant à l'ensemble des conditions d'un usage compassionnel au sens du règlement (CE) n°726/2004, le remdesivir a obtenu des recommandations de l'EMA à la suite de l'opinion adopté le 02 avril 2020 par le CHMP sur son usage compassionnel.[116] [117]

Précisons que les avis ne sont pas contraignants, cependant il est préférable de les prendre en considération. De plus, si pour un programme d'usage compassionnel donné, un avis a été adopté, celui-ci sera applicable à toute notification postérieure à l'adoption de cet avis, à condition que cela concerne le même programme.

Afin d'émettre un avis, le CHMP doit utiliser toutes les **données pertinentes** fournies par le ou les EM(s) (qui peut avoir collecté et/ou évalué les données avant de notifier et/ou demander un avis) ou disponibles dans le domaine public, ainsi que toute évaluation(s) existante(s) des EMs sur la **qualité**, la **sécurité** et l'**efficacité** du médicament. Le CHMP peut également demander au fabricant du médicament des informations si cela est nécessaire. Il faut noter que la disponibilité des données et leur maturité dépendront du stade de développement du produit.

Des justifications détaillées doivent être fournies pour confirmer que la demande répond bien à la définition de l'usage compassionnel mentionnée à l'article 83 du Règlement (CE) 726/2004.

Ces avis ne sont pas figés, en effet, conformément à la réglementation, ils sont **mis à jour régulièrement**. Ces mises à jour peuvent être déclenchées à la demande du ou des EM(s) ou chaque fois que le comité juge nécessaire et sur la base des données disponibles ou fournies par le ou les EMs ou le titulaire des droits d'exploitation du produit.[113] [114]

Si nous reprenons l'exemple du remdesivir, ce dernier a vu ses recommandations mises à jour le 11 mai 2020 sur la base des résultats préliminaires d'une étude clinique (NIAID-ACTT) permettant ainsi d'étendre l'utilisation du remdesivir à un plus grand nombre de patients. Les recommandations d'utilisation mises à jour incluent désormais le traitement des patients hospitalisés nécessitant un supplément d'oxygène, une ventilation non invasive, des dispositifs d'oxygène à haut débit ou l'oxygénation extracorporelle par membrane, en plus des patients sous ventilation mécanique invasive. [118]

Lorsqu'un programme d'usage compassionnel a été mis en place, l'entreprise doit assurer la mise à disposition du traitement durant la période entre l'octroi de l'AMM et sa mise sur le marché afin de ne pas interrompre le traitement des patients.

L'agence publie sur son site internet la liste des **avis positifs adoptés**, conformément au paragraphe 6 de l'article 83 du Règlement Européen n°726/2004. Les informations publiées sont :

- Le nom du médicament,
- Le nom de la substance active,
- Le dosage,
- La forme pharmaceutique,
- Le ou les EM(s) qui ont notifié à l'Agence,
- Les documents relatifs à l'avis du CHMP,
- La date de l'avis et sa date de mise à jour le cas échéant,
- Les informations sur le titulaire,
- Le statut : en cours, fermé, etc.
- Les documents relatifs à ce médicament et notamment les documents indiquant l'arrêt de l'usage compassionnel.

### 1.1.3 Etats des lieux de l'usage compassionnel en Europe

Depuis l'entrée en vigueur du règlement (CE) n°726/2004 et donc du programme d'usage compassionnel européen, seuls six médicaments ont fait l'objet d'un avis positif de l'EMA en vue d'une harmonisation de ces programmes au sein des EMs.

Année	2010		2013		2014	2020
<b>Médicament</b>	Tamiflu IV (Oseltamivir phosphate) 100 mg, poudre pour solution pour perfusion	IV Zanamivir (Zanamivir) 10 mg/ml, solution pour perfusion	Sofosbuvir Gilead (sofosbuvir) 400 mg, comprimé pelliculé	Daclatasvir (daclatasvir) 30 et 60 mg, comprimé pelliculé	Ledipasvir/Sofosbuvir (ledipasvir, sofosbuvir dose fixe) 90 mg/400 mg, comprimé pelliculé	Remdesivir Gilead(remdesivir) 100 mg, Poudre pour solution à diluer pour perfusion et Concentré pour solution pour perfusion
<b>Indication</b>	Traitement des patients gravement malades d'une maladie potentiellement mortelle due à une grippe pandémique ou saisonnière		Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C		Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C	Traitement de certains patients atteints de la COVID-19
<b>Pays ayant introduit la demande</b>	Finlande	Suède	Suède	Suède	Suède	Estonie, Grèce, Pays Bas et Roumanie

*Tableau 9 : Avis positif de l'EMA s'agissant d'une demande d'avis pour un usage compassionnel [119] [120] [104][121] [122]*

On constate grâce aux rapports statistiques mensuels de l'EMA que depuis **2007** (année la plus ancienne pour laquelle nous disposons des informations) et jusqu'à aujourd'hui (octobre 2020) sur **7 demandes d'avis**, 6 ont abouti à un avis positif. La sollicitation des EMs pour ce programme est donc très faible tandis que le taux de succès est lui très élevé.[123] [124] [125] [126]

Sur les 6 avis positifs, 4 programmes d'usage compassionnel sont toujours en cours et 2 sont terminés.[104]

Sur les deux programmes arrêtés, un l'a été pour cause d'obtention de son AMM au sein de l'UE et le deuxième du au faible nombre de participants.[127] [128]



## **1.2 PRIME : PRIority MEdicine [129] [130]**

### **1.2.1 Historique et principe**

Un groupe composé de membres du **CHMP** et de représentants de l'**EMA** a été créé en **décembre 2014** dans le but d'investiguer, dans le cadre réglementaire actuel, sur les moyens qui permettraient de soutenir un peu plus le développement de médicament répondant à des besoins majeurs de santé publique.

À la suite de cela, une proposition de programme a été présentée aux différents comités de l'**EMA** de juin à septembre 2015. Cette ébauche a été adoptée par le **CHMP** pour consultation le 22 janvier 2015 et cette consultation publique a débuté le 26 octobre 2015. Le programme a été définitivement adopté par le **CHMP** le 25 février 2016, avec une **entrée en vigueur le 07 mars 2016**.

Ce programme a pour objectif de **renforcer le dialogue précoce** entre les développeurs de médicaments promettants et les autorités, et le **support réglementaire** pour **stimuler l'innovation, optimiser le développement** et permettre une **évaluation des médicaments « prioritaires »** afin que ces derniers puissent être mis à la disposition des patients le plus tôt possible.

La demande d'accès au dispositif **PRIME** se fait sur la base du volontariat et doit répondre aux **conditions d'éligibilité**. Toute demande devra être appuyée par des données justifiant un **intérêt potentiel de santé publique majeur**.

Le programme est construit à partir d'outils réglementaires déjà existants, les **avis scientifiques** et l'**évaluation accélérée**. En effet, **PRIME** permet d'identifier la possibilité pour un médicament de bénéficier d'une demande d'**AMM** *via* la procédure d'évaluation accélérée à un stade plus précoce de son développement. Pour rappel, l'éligibilité à cette procédure de demande d'**AMM** ne se fait que quelques mois avant le dépôt de la demande.

En coopérant très en amont et en continu avec les titulaires, **PRIME** a pour objectif d'améliorer la conception des essais cliniques afin que les données générées répondent aux exigences d'une demande d'**AMM**. Cela permet aux patients de ne participer qu'à des **ECs** construits pour générer les données nécessaires à une demande d'**AMM**, en utilisant au mieux des **ressources limitées**.

Globalement, la mise en place de ce dispositif a pour but de conduire à des développements de médicaments plus efficaces et à des **demandes d'AMM de « haute qualité »**, permettant ainsi une **évaluation accélérée** et donc un accès à ces médicaments dans des **délais raccourcis**.

Il est important de préciser que cette demande d'éligibilité à **PRIME** est gratuite.

### 1.2.2 Eligibilité

PRIME est exclusivement destiné aux **médicaments en cours de développement** non autorisés dans l'UE et pour lesquels le demandeur a l'intention de demander une AMM *via* la **procédure centralisée**. Les critères d'éligibilité pour PRIME sont identiques à ceux de la procédure d'évaluation accélérée de l'EMA, ils ciblent les médicaments présentant un intérêt majeur de santé publique et notamment du point de vue de l'innovation.

Afin d'être éligible, les titulaires doivent démontrer que leur médicament :

#### *a. Répond à un besoin médical non satisfait*

C'est-à-dire pour lequel il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement en Europe ou, même si une telle méthode existe, le médicament présentera un avantage thérapeutique majeur pour les patients.

Il est préconisé de justifier ce prérequis par des **données épidémiologiques** sur la maladie (l'espérance de vie, les symptômes et leur durée, la qualité de vie etc.), données considérées comme plus convaincantes. Les allégations peuvent être issues de la littérature publiée, de registres ou de bases de données de santé. Une description des options de diagnostic, de prévention ou de traitement disponibles, y compris toutes les modalités de traitement pertinentes, par exemple, les médicaments utilisés dans la pratique clinique (qu'ils soient approuvés ou non), les dispositifs, la chirurgie, la radiothérapie doivent être inclus. L'effet de ces méthodes disponibles doit être décrit ainsi qu'une description de la raison pour laquelle le besoin médical n'est pas satisfait par les méthodes disponibles.

#### *b. Possède un potentiel à répondre à des besoins médicaux non satisfaits pour maintenir et améliorer la santé*

L'introduction de nouvelles méthodes de thérapie ou l'amélioration des méthodes existantes sont des exemples de potentiel à répondre à ces besoins.

Une description des effets observés et prévus du médicament, de leur pertinence clinique, de la valeur ajoutée du médicament et de son impact sur la pratique médicale doit être incluse dans la justification. Si des traitements autorisés ou cliniquement établis existent, les améliorations attendues doivent être discutées par le biais d'une revue critique comparant ces traitements et le médicament proposé.

Les données qui supportent la demande d'éligibilité dans une indication donnée doivent prouver que le médicament apporte un **avantage thérapeutique majeur** aux patients, grâce à une amélioration cliniquement significative de l'efficacité, en ayant, par exemple, un impact sur la prévention, l'apparition ou la durée de la maladie, ou l'amélioration de la morbidité ou de la mortalité de la maladie.

### **1.2.3     A quel moment la demande doit-elle être faite ?**

L'éligibilité à PRIME se base notamment sur l'effet du traitement sur la maladie mais également sur la **pertinence des résultats cliniques** observés (efficacité et sécurité) qui permettent de prédire les effets sur la morbidité, mortalité ou progression de la maladie. Aussi, des preuves de réponse clinique chez les patients, générées dans des études cliniques exploratoires devraient être jointes à la demande pour répondre aux deux conditions d'éligibilité du programme.

Cependant, les données soumises varieront en fonction du produit, du **stade de développement** et du **domaine thérapeutique**, c'est pourquoi chaque demande est évaluée au cas par cas.

Par conséquent, tout promoteur qui conduit un EC exploratoire peut sur la base des données cliniques préliminaires soumettre une demande PRIME (**preuve de concept**) afin de démontrer qu'il couvre un besoin médical non satisfait et qu'il possède le potentiel pour y répondre.

Cette phase de preuve de concept peut s'avérer être une étape difficile pour certains acteurs du système de santé (petite et moyenne entreprise (PME) et secteur universitaire) dû à une expérience limitée des aspects réglementaires et du développement de médicament à fort potentiel.

C'est pourquoi, à titre exceptionnel, le dispositif PRIME a prévu pour ces acteurs la possibilité de soumettre une demande d'éligibilité à un stade de développement plus précoce, si des données non cliniques pertinentes dans un modèle approprié fournissent des preuves sur une activité prometteuse (**preuve de principe**) et que les premières études chez l'homme indiquent une toxicité acceptable au niveau d'exposition requis pour l'effet pharmacologique souhaité.

Dans le cas de la preuve de principe les acteurs devront exposer un aperçu du développement futur (préclinique et clinique).

Dans le cas où le produit est avancé dans son développement (essais en cours, avis scientifiques reçus etc.), les avantages de PRIME peuvent être plus limités. La **décision** d'éligibilité tiendra compte du **contexte**, des **données/études existantes** mais également de celles restantes pour lesquelles PRIME serait bénéfique. A ce moment-là, le demandeur devra aussi préciser les activités de développement à venir et les activités post-autorisation.

En conclusion, l'aide apportée par le dispositif PRIME est adaptée aux besoins de chacune des étapes du développement et que l'ensemble des acteurs peut y avoir accès.

PRIME ne doit donc pas être envisagé par le demandeur si :

- La phase de pré-soumission de la demande d'AMM est en cours, c'est-à-dire que la lettre d'intention a été soumise. Dans ce cas, une demande de réunion de pré-soumission est plus adaptée,
- Il recherche un accompagnement pour le développement d'une nouvelle indication pour un produit déjà autorisé dont il est le titulaire de l'AMM. Dans cette situation, d'autres outils réglementaires mis en place par les autorités peuvent être envisagés comme par exemple, un avis scientifique et une réunion de pré-soumission avec l'EMA et le rapporteur.

#### **1.2.4 Procédure de demande et d'évaluation d'une demande d'éligibilité au dispositif PRIME**

La demande d'éligibilité à PRIME doit se faire par l'intermédiaire de Eudralink<sup>2</sup>, en utilisant :

- Le formulaire de demande de pré-soumission présent sur le site de l'EMA
- Le modèle de justification du demandeur, également présent sur le site de l'EMA. Les justifications doivent être rédigées en prenant en compte les recommandations des lignes directrices sur le dispositif PRIME.

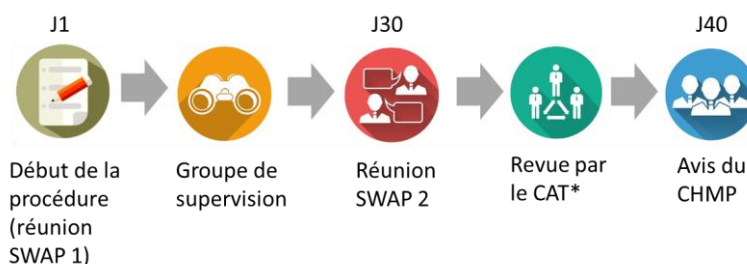
Et cela conformément au calendrier de soumission publié sur le site de l'Agence.

A réception de la demande, l'Agence confirmera si elle entre dans le champ d'application du dispositif et que le format et le contenu sont conformes pour permettre l'examen de la demande.

Si cette dernière est jugée recevable pour l'évaluation, un évaluateur du groupe de travail Avis Scientifique (SAWP) et un responsable scientifique de l'EMA seront désignés.

L'examen des demandes d'éligibilité PRIME dure **40 jours** et est effectué par le biais du SAWP, les recommandations sont transmises au CHMP pour adoption finale. Dans le cas des médicaments de thérapie innovante (ATMP), un évaluateur du Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT) est également désigné.

*Figure 14: Procédure de demande d'éligibilité à PRIME[132]*



\*Uniquement dans le cadre d'ATMP

<sup>2</sup> EudraLink est un système de transfert de fichiers sécurisé qui a été conçu pour permettre aux utilisateurs d'envoyer des informations (parfois volumineuse) en toute sécurité sur Internet. Cet outil est disponible pour les utilisateurs de l'EMA, les autorités nationales compétentes, les industries pharmaceutiques, les membres des groupes de travail/comités et les experts.[131]

Un **groupe de supervision** composé de membres du CHMP et de représentants du CAT, du Comité des Médicaments Orphelins (COMP), du Comité Pédiatrique (PDCO) et du Comité d'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) est mis en place pour garantir la **cohérence du programme, surveiller les résultats** et mettre à jour les **lignes directrices** pour refléter l'expérience acquise.

Après adoption de l'avis par le CHMP, une lettre expliquant le résultat de l'évaluation et les raisons de l'acceptation ou du refus d'éligibilité au programme est envoyée au demandeur. En revanche, les rapports qui soutiennent le résultat de l'évaluation ne sont pas partagés. Si des éclaircissements supplémentaires sur les raisons de l'avis sont nécessaires, le demandeur peut contacter l'Agence.

Il n'est pas possible de faire appel. Toutefois, si de nouvelles données sont générées permettant de confirmer l'éligibilité du produit le demandeur peut soumettre une nouvelle demande.

Après chaque réunion du CHMP, l'EMA publie ces recommandations d'éligibilité sur son site internet. Le nom de la substance active, le type de produit (chimique, biologique ou thérapie innovante), l'aire thérapeutique, les indications thérapeutiques envisagées, le type de données qui supporte la demande (non clinique et/ou clinique exploratoire) et le type de candidat (PME, candidats du secteur universitaire ou autres) sont renseignés lorsque que cela concerne des avis positifs. Les mêmes informations sont renseignées pour les avis négatifs à l'exception du nom de la substance, dans le but d'éviter des connotations négatives involontaires à l'égard du médicament.

L'agence publie également une liste des produits pour lesquels l'éligibilité au programme a été acceptée et la met à jour mensuellement. Quand une demande d'AMM est déposée ou quand le produit est retiré du programme parce que les données générées ne répondent plus aux critères d'éligibilité, les produits sont supprimés de cette liste.

En cas d'AMM centralisée ultérieure, la référence à l'éligibilité au programme PRIME et les informations pertinentes sont mentionnées dans l'EPAR.

### **1.2.5 Soutien apporté par le programme**

Le support fourni est adapté pour répondre aux besoins du titulaire aux différentes étapes du développement et jusqu'à la soumission de la demande d'AMM, objectif ultime. Il variera donc en fonction du stade de développement du médicament et sera différent pour les produits qui ont démontré une preuve de principe et ceux qui ont démontré une preuve de concept.

Lorsque l'accès au programme est recommandé par le CHMP, l'éligibilité à la **procédure centralisée** et à l'**évaluation accélérée** est confirmée dans le même temps.

#### **a. Nomination du rapporteur**

Il s'agit d'un avantage clé du programme qui offre une continuité dans le cycle de vie du produit et un support dans le développement de médicaments innovants importants, sur la base d'une expertise pertinente dans le domaine thérapeutique et/ou le type de produit (par exemple les ATMPs). Le rapporteur et son équipe d'évaluation discutent de la préparation de la demande d'AMM d'un point de vue technique et scientifique et veillent à ce que les aspects importants du programme de développement soient discutés au CHMP, *via* les avis scientifiques ou les protocoles d'assistance. Le demandeur peut ainsi être mieux préparé d'un point de vue réglementaire pour soutenir les avis scientifiques des différents comités de l'Agence au moment de la soumission de la demande d'AMM.

La procédure de nomination du rapporteur au CHMP dure **1 mois**. A noter que pour les ATMPs, un rapporteur CAT et un coordinateur CHMP sont nommés.

Pour les PME ou les acteurs du secteur académique dont la demande d'éligibilité est basée sur des données démontrant une preuve de principe, la nomination du rapporteur interviendra une fois qu'ils auront généré des données confirmant l'éligibilité au stade de la preuve de concept.

#### **b. Point de contact dédié à l'EMA**

Un point de contact dédié à l'EMA est offert par le dispositif permettant une **coordination du support** apporté tout au long du programme et notamment la collaboration et la coordination du soutien entre les comités. L'EMA contribue également au **soutien** en répondant aux **questions réglementaires** et en sensibilisant à l'**utilisation d'outils d'accès précoce** (AMM conditionnelles, sous circonstances exceptionnelles) ou d'autres initiatives (avis parallèle EMA/organismes d'évaluation des technologies de la santé (ETS)) pour faciliter l'accès aux patients.

### *c. Réunion de lancement*

Une réunion de lancement est organisée par le contact à l'EMA, dès que possible après l'entrée dans le programme avec :

- Le titulaire
- Le rapporteur du CHMP,
- Des experts compétents du réseau de l'UE (en particulier du PDCO, COMP, PRAC, SAWP et du CAT en cas d'ATMP) et
- Le personnel compétent de l'EMA.

L'objectif de cette réunion est de **faciliter l'interaction initiale** entre le titulaire et l'équipe d'évaluation multidisciplinaire d'experts et l'EMA. L'objectif est de discuter des prochaines étapes du développement, de trouver la meilleure façon de résoudre les problèmes identifiés ou d'identifier les problèmes potentiels, d'orienter sur les exigences d'une demande d'AMM et d'émettre des recommandations sur les procédures réglementaires pertinentes (par exemple, délais adéquats pour soumettre une demande d'avis scientifique, plan d'investigation pédiatrique etc.).

### *d. Les avis scientifiques*

Les avis scientifiques ne sont pas réservés aux membres du programme PRIME. En effet, tous les développeurs peuvent avoir recours à cet outil, il est cependant un peu différent lorsqu'il est utilisé dans ce dispositif.

Une procédure d'avis scientifique permet de recevoir des conseils généraux sur le **plan de développement** (conception d'études, activités post AMM etc.) ainsi que sur des problèmes majeurs ou des sujets spécifiques pour la préparation de la demande d'AMM.

**Deux coordinateurs** du SAWP sont désignés pour chaque procédure, l'un de ces coordinateurs du SAWP est désigné à chaque demande d'avis scientifique soumise (délais de procédure plus court). Cela permet d'assurer une certaine **continuité** dont l'objectif est de **faciliter le partage des connaissances** tout au long du développement et la préparation d'avis scientifique par le SAWP/CHMP. Ce coordinateur est, dans la mesure du possible, choisi dans la même délégation que le rapporteur du CHMP. Les PME et demandeurs du secteur universitaire peuvent, sur demande, avoir une **réduction des frais** sur les demandes d'avis scientifiques liées à un produit dans le cadre du programme PRIME.

Un dialogue précoce entre le demandeur et le réseau de réglementation de l'UE, par le biais d'avis scientifique du CHMP, garantit la génération d'un ensemble de données robuste conçu pour répondre aux exigences d'une demande d'AMM et permet une évaluation approfondie du rapport B/R du médicament.

### 1.3 Etat des lieux de PRIME

Globalement, PRIME devrait conduire à des plans de développement mieux construits, à une meilleure planification des ressources au sein de l'UE et à une meilleure qualité des demandes d'AMM, permettant ainsi des évaluations dans un délai accéléré visant à promouvoir la possibilité d'un accès plus précoce des patients à ces produits prometteurs et cela au profit de la santé publique.

*Tableau 10 : Chiffre clefs du programme PRIME de 2016 à 2019 [53]*

Informations/année		2016*	2017	2018	2019
<b>Nombre de demande d'éligibilité</b>		84	81	57	60
<b>Nombre d'avis donnés</b>		67	81	59 <sup>a</sup>	57
<b>Eligibilité accordée</b>		15	19	14	16
<b>Eligibilité refusée</b>		52	62	45	41
<b>Type de demandeur pour lesquels l'éligibilité a été accordée</b>	PME	11	13	6	9
	Universitaire	0	0	0	0
	Autres**	4	6	8	7
<b>Avis scientifique</b>		4	28	36	26
<b>AMM obtenue</b>		***	***	2	1

\*De mars 2016 (entrée en vigueur du dispositif) à décembre 2016.

\*\* Non éligible ou non enregistrés en tant que PME ou qui ne répondent pas à la définition de sponsor universitaire.

\*\*\* Le dispositif est entré en vigueur en mars 2016.

<sup>a</sup> Il existe une différence entre le nombre de demandes d'éligibilité reçues et le nombre d'avis donnés dans les rapports de l'EMA.

En 2016, en seulement 9 mois (entrée en vigueur du programme en mars) le nombre de demandes d'éligibilité de ce nouveau programme était relativement élevé. Depuis 2018, environ deux ans après la mise en place du programme, le nombre de demandes est relativement stable, de même que le nombre d'avis positifs et négatifs.

Le nombre de demandes reçues et le nombre d'avis émis sont différents car il arrive que des demandes ne rentrent pas dans le champ d'application. S'agissant de ces demandes hors champ d'application, on retrouve notamment comme raisons de non-recevabilité : une absence de premières études chez l'Homme pour des PME et/ou demandeurs du secteur universitaire, non PME et/ou demandeurs du secteur académique sans données issues d'étude exploratoire et nouvelles soumissions sans nouvelles données.



Le rapport d'expérience de la première année du programme met en évidence que les principales raisons de refus pour les médicaments au stade de **preuve de principe** sont :

- Une justification pharmacologique faible,
- Des preuves non cliniques insuffisantes pour le mécanisme d'action revendiqué,
- Une pertinence limitée des modèles animaux présentés et
- Des données de pharmacocinétiques insuffisantes pour étayer les résultats cliniques attendus.

S'agissant des produits à l'étape de **preuve de concept** ; les principaux motifs de refus sont :

- Problèmes de robustesse :
  - o Problèmes de conception de l'essai, par exemple, effet du traitement non isolé des autres facteurs, utilisation de traitements concomitants,
  - o Échec de l'étude,
  - o Incohérence des résultats,
  - o Revendications dans un sous-groupe insuffisamment justifiées,
  - o Problème d'échantillonnage : taille, hétérogénéité de l'échantillon,
  - o Comparaison avec des données de contrôle historiques inadéquates.
- Besoin médical non satisfait insuffisamment justifié.[132]

Il ressort de ces chiffres que les sponsors universitaires n'obtiennent pas l'éligibilité au programme alors que des demandes sont déposées, notamment en 2016 et 2017, trois demandes ont été déposées.[133]

## 2. USA

### 2.1 L'« expanded access », accès élargi ou usage compassionnel

#### 2.1.1 Historique et principe

Aux USA, la **FDA** est l'AC en matière de produits de santé. Cette agence régleme le développement et l'approbation de la commercialisation des médicaments conformément à la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques.

Comme en France, pour les produits non approuvés, l'essai clinique est généralement le mécanisme par lequel les patients ont accès aux produits expérimentaux.

Cependant, dans certains cas, le patient ne peut participer à l'EC, c'est le cas par exemple quand le patient n'est pas éligible à un EC ou lorsque le lieu de l'EC est trop éloigné du patient. Dans ces cas, les patients, en consultation avec leur médecin, peuvent avoir accès à des thérapies non approuvées par le biais du programme d'« **expanded access** » (EA) de la FDA parfois appelé « usage compassionnel ».[134]

Depuis les années 70, la FDA facilite la mise à disposition de médicaments en cours de développement pour les patients atteints de maladies ou d'affections graves lorsqu'il n'existe pas de traitement alternatif comparable ou satisfaisant pour diagnostiquer, surveiller ou traiter la maladie ou l'état des patients.

Le processus d'EA, a été formalisé par la réglementation en 1987 pour les médicaments et les produits biologiques et en 1996 pour les dispositifs médicaux et codifiée en 1997 par la loi de modernisation des aliments et des médicaments[135].

L'EA permet aux patients d'obtenir l'autorisation d'utiliser un produit médical expérimental (IND) à usage thérapeutique non encore approuvé par la FDA pour une utilisation en dehors d'un cadre d'essai clinique.

Dans la suite de cette thèse uniquement l'EA pour les médicaments sera détaillé.

Ce programme est approprié lorsque toutes les conditions ci-dessous s'appliquent [136] :

- Le patient a une maladie ou état grave ou potentiellement mortel,
- Il n'existe pas de traitement comparable ou satisfaisant pour diagnostiquer, surveiller ou traiter la maladie ou l'affection,
- Le patient ne peut pas obtenir le produit dans le cadre d'un essai clinique,
- Les bénéfices potentiels pour le patient justifient les risques éventuels du traitement et ces risques ne sont pas déraisonnables compte tenu de la maladie ou de l'affection à traiter,
- La fourniture du médicament expérimental n'interférera pas avec les essais cliniques (lancement, conduite ou achèvement) qui permettent de soutenir la demande d'AMM ou ne compromettra pas le développement du médicament.

Il est important de noter que même si le patient répond aux conditions précédentes, le médecin, le comité d'examen institutionnel (IRB) et l'entreprise titulaire des droits d'exploitation du produit **peuvent convenir que ce programme n'est pas approprié pour le patient**. Les raisons de ce refus sont diverses, on peut citer comme exemples :

- Antécédents médicaux du patient ou risque associé à la prise du médicament,
- Le médecin n'est pas en mesure de superviser le traitement,
- Le titulaire n'est pas en mesure de fournir le médicament expérimental en dehors des EC. En effet, **aucune loi ou politique n'oblige l'entreprise à donner accès à ces médicaments en dehors des EC**. Cependant, toute entreprise développant des médicaments expérimentaux doit, conformément à la réglementation, rendre public dans un endroit facilement accessible au public leur politique en matière d'EA. La politique comprend les coordonnées, le processus pour faire une demande et les critères pris en considération pour ces demandes. Cette publication peut par exemple être faite sur leur site internet ou celui de la Fondation Reagan-Udall, qui fournit un emplacement central permettant aux médecins et aux patients d'accéder aux informations de plusieurs entreprises. L'objectif de cette fondation est de faire progresser la mission de la FDA pour moderniser le développement de produits, accélérer l'innovation et améliorer la sécurité des produits.[137] [138].
- L'IRB peut ne pas être favorable, etc.[139]

### 2.1.2 Catégories d'EA

Trois catégories d'EA sont disponibles, l'EA **individuel** y compris l'utilisation en **situation d'urgence**, l'EA pour une population de patients de **taille intermédiaire** et l'EA pour une **utilisation généralisée**. Pour chacune d'elle, il existe **deux types de soumissions** réglementaires : une **nouvelle demande d'IND** ou un protocole de traitement (ci-après **protocole**) soumis en tant qu'**amendement de protocole à un IND existant**.

Il est important de noter que lorsqu'il existe déjà un IND, la FDA encourage pour soumettre un protocole. Cela permet notamment de faciliter l'identification de signaux de sécurité et d'alléger le processus administratif.

Cependant, dans certains cas une nouvelle demande d'IND ne peut être évitée, (1) s'il n'existe pas d'IND en vigueur pour le médicament ou, plus communément, (2) s'il existe un IND en vigueur pour le médicament, mais le promoteur de l'IND refuse d'être le promoteur de l'EA (par exemple, pour un EA individuel, le promoteur de l'IND existant préfère que le médecin du patient assume le rôle de promoteur et d'investigateur et soumette un IND distinct).

Le stade de développement et la taille de la population à traiter sont les critères pris en considération pour déterminer s'il s'agit d'un EA individuel, de taille intermédiaire ou pour une utilisation généralisée. Il n'existe pas de limite prévue dans la réglementation s'agissant du nombre de patients inclus dans l'EA.

Si le médicament est à un stade précoce du développement, l'EA de taille intermédiaire est utilisé. En revanche, si les essais cliniques pour supporter la demande d'AMM sont finalisés ou si l'EA est utilisé en vue de ne pas interrompre le traitement des patients, entre la fin des ECs et la commercialisation du médicament, l'EA choisi sera généralement un EA pour une utilisation généralisée.

En fonction de la catégorie d'EA, le promoteur (personne qui demande un EA) peut être le médecin ou le fabricant.

#### *a. L'EA individuel [140] [141]*

L'EA individuel comprend : l'IND pour un patient unique, le protocole pour un patient unique et l'EA d'urgence.

La soumission d'une demande d'EA doit inclure les informations démontrant que les conditions générales mentionnées ci-dessous sont satisfaites mais également que le médecin a déterminé que le **risque potentiel du médicament** pour le patient n'est pas supérieur au risque engendré par la maladie ou l'affection. Par ailleurs, les données soumises pour la demande doivent permettre à la FDA de déterminer que le patient ne peut pas obtenir le médicament par l'intermédiaire d'un autre IND ou protocole.

Le traitement est généralement limité à un seul traitement pour une **durée limitée** à moins que la FDA autorise expressément plusieurs traitements ou un traitement chronique.

A la fin du traitement, le médecin ou le promoteur doit fournir à la FDA un résumé écrit des résultats de cette EA, incluant les EIs.

A noter que si un nombre significatif de demandes d'EA individuel similaire a été soumis, la FDA peut demander au promoteur de soumettre un IND ou un protocole d'AE pour une population de patients de taille intermédiaire ou une utilisation généralisée.

*i. IND pour un patient unique*

Il s'agit de l'accès à un médicament expérimental pour un seul patient et soumis en tant que **nouveau médicament expérimental**. Ce médicament peut être ou non en cours de développement. Une fois la demande réceptionnée par la FDA, il y a un **délai de 30 jours** avant que le traitement ne puisse débuter, sauf notification préalable de la FDA.

*ii. Protocole pour un patient unique*

Il s'agit de l'accès à un médicament expérimental pour un seul patient et soumis en tant que **nouveau protocole** d'un IND déjà existant par le promoteur de l'IND existant. Généralement, plusieurs patients peuvent suivre le même protocole. Le médicament concerné peut être ou non en cours de développement.

Dans le cadre de cet EA, la période de 30 jours n'existe pas. En effet, le protocole doit avoir été **reçu par la FDA et approuvé par un IRB** avant que le traitement ne puisse commencer.

*iii. EA d'urgence*

Les IND et protocoles d'urgence sont un sous-ensemble de l'EA individuel. Cet EA peut concerner un IND ou un protocole.

Il s'agit de l'accès à un médicament expérimental destiné à un seul patient et dans une situation d'urgence, c'est-à-dire que le patient doit être traité avant qu'une soumission écrite ne soit faite. Le traitement est initialement demandé et autorisé par téléphone, télécopie ou tout autre moyen de communication électronique rapide, et peut commencer immédiatement après l'autorisation de la FDA. La demande écrite doit cependant être soumise et cela dans les **15 jours ouvrables suivant l'autorisation**.

S'agissant de l'IRB et dans la mesure où il n'est pas possible d'attendre son évaluation avant l'initiation du traitement, cette utilisation d'urgence doit lui être signalée dans les **5 jours ouvrables suivant le début du traitement**, conformément à la section 56.104 (c) du titre 21 du Code Fédéral des Réglementations (CFR)[142]

***b. EA de population de patients de taille intermédiaire [140] [143] [144]***

L'EA de population de patients de taille intermédiaire comprend : l'IND et le protocole pour une population de patients de taille intermédiaire.

Il peut être nécessaire de mettre en place un tel EA dans les situations suivantes :

- Lorsqu'un médicament n'est pas en cours de développement, par exemple, parce que la **maladie ou l'affection** est si **rare** qu'il est impossible pour le promoteur de recruter des patients dans un EC.
- Le médicament est **en cours de développement** et des **ECs** sont **en cours**, cependant les patients qui souhaitent disposer du médicament pour un EA **ne peuvent pas participer à l'EC**. Par exemple, les patients peuvent ne pas être en mesure de participer à l'EC car leur maladie ou le stade de leur maladie est différent de celui étudié ou ne répondent pas aux critères d'inclusion qui peuvent être très restreints ou parce que le site d'investigation est trop éloigné.
- Le **médicament** est **approuvé** :
  - o Le médicament est approuvé mais n'est plus commercialisé pour des raisons de sécurité ou le médicament n'est plus disponible sur le marché en raison du non-respect des conditions de délivrance de l'AMM.
  - o Le médicament contient la même substance active qu'un produit approuvé mais non disponible sur le marché en raison du non-respect des conditions de délivrance de l'AMM ou pour cause de rupture de stock.

La soumission d'une demande d'EA doit inclure les informations nécessaires pour convaincre la FDA que :

- Les conditions générales mentionnées précédemment sont satisfaites,
- Qu'il existe suffisamment de preuves que le médicament est **sûr** à la dose et à la durée proposées pour justifier son utilisation sur un certain nombre de patients,
- Certaines de ces preuves sont des preuves cliniques préliminaires de l'efficacité ou d'un effet pharmacologique potentiel du médicament permettant ainsi d'envisager que cet EA est une option thérapeutique raisonnable dans la population de patients prévue.

La demande doit être accompagnée d'une description de la population de patients à traiter et indiquer si le médicament est ou non en cours de développement. Dans le cas où le médicament n'est pas développé, le promoteur doit expliquer pourquoi le médicament ne peut actuellement pas être développé et dans quelles circonstances celui-ci pourrait l'être. A l'inverse, si le médicament est en cours d'investigation dans le cadre d'un essai clinique, le promoteur doit expliquer pourquoi les patients à traiter ne peuvent pas être inclus dans l'essai et dans quelles circonstances le promoteur mènerait un essai clinique chez ces patients.

Comme pour l'EA individuel, si la FDA remarque que le nombre de patients inclus augmente, elle peut demander au promoteur de soumettre un IND ou un protocole d'EA pour une utilisation généralisée.

i. L'IND pour une population de patients de taille intermédiaire

Cet EA est destiné à une utilisation par plus d'un patient, mais généralement moins de patients que ceux traités dans le cadre d'un EA pour une utilisation généralisée, soumis en tant que **protocole pour un nouveau médicament expérimental**. Le produit peut ou non être en cours de développement en vue d'une mise sur le marché. A réception de la demande par la FDA, **il faut attendre 30 jours** avant le début du traitement, sauf notification préalable de la FDA. Après ce délai de 30 jours et une fois en vigueur, de nouveaux patients peuvent être recrutés et commencer le traitement immédiatement.

ii. Le protocole pour une population de patients de taille intermédiaire

Comme pour l'IND pour une **population de patients de taille intermédiaire**, l'utilisation est faite par plus d'un patient, mais généralement moins de patients que ceux traités dans le cadre d'un EA pour une utilisation généralisée, soumis en tant que **protocole à un IND existant** par le promoteur de l'IND existant. Le produit expérimental peut ou non être en cours de développement en vue d'une mise sur le marché. Dans le cadre de cet EA, **la période de 30 jours n'existe pas**. En effet, le protocole doit avoir été reçu par la FDA et approuvé par un IRB avant que le traitement ne puisse démarrer.

c. **AE pour une population généralisée [140] [145]**

Cet EA concerne l'utilisation d'un médicament expérimental à grande échelle.

Les critères généraux mentionnés précédemment doivent être remplis et la FDA doit déterminer l'ensemble des points ci-dessous :

- Le médicament fait l'objet d'une investigation dans le cadre d'un EC contrôlé, d'un IND développé pour soutenir une demande pour l'utilisation de l'EA, ou tous les EC du médicament ont été achevés,
- Le promoteur poursuit activement l'approbation de l'AMM,
- Lorsque l'utilisation de l'EA concerne une maladie ou un état **grave**, les preuves cliniques de sécurité et d'efficacité sont suffisantes pour soutenir l'utilisation de l'EA. Ces preuves sont généralement des données d'EC de phase 3, mais peuvent également être des données convaincantes d'essais de phase 2 achevés.

Lorsque l'utilisation de l'accès élargi concerne une maladie ou un état **potentiellement mortel**, les preuves scientifiques disponibles, prises dans leur ensemble, fournissent une base raisonnable pour conclure que le médicament expérimental peut être efficace pour l'utilisation de l'EA et n'exposerait pas les patients à un risque déraisonnable et significatif. Ces preuves consistent généralement en des données cliniques issues d'essais de phase 3 ou de phase 2, mais pourraient être fondées sur des preuves cliniques plus préliminaires.

*i. IND pour une utilisation généralisée*

Le médicament expérimental est destiné à traiter une large population, soumis en tant que protocole dans le cadre d'un **nouveau médicament expérimental**. Ce produit doit être en cours de développement en vue de l'obtention d'une AMM.

À moins que la FDA n'informe le promoteur que le traitement peut commencer plus tôt, une **période de 30 jours** doit être respectée à compter de la date de réception de la demande par la FDA avant le début du traitement.

*ii. Protocole de traitement*

Le médicament expérimental est destiné à traiter une large population, soumis en tant que **protocole d'un IND existant** par le promoteur de l'IND existant. Comme pour l'IND, le produit concerné doit être en cours de développement en vue de l'obtention d'une AMM. Contrairement aux autres protocoles d'accès soumis pour des IND existants, il y a une **période d'attente de 30 jours** avant le début du traitement, sauf information préalable de la FDA au promoteur.

**2.1.3 Procédure de demande d'EA**

*a. Acteurs intervenant dans le programme d'EA [139] [146]*

Le processus d'accès aux produits expérimentaux *via* le programme d'EA de la FDA, fait intervenir sept principales **parties prenantes** : la FDA, les patients, les médecins, les fabricants, les IRB, les payeurs et les systèmes de santé, qui peuvent interagir les uns avec les autres.

*i. La FDA*

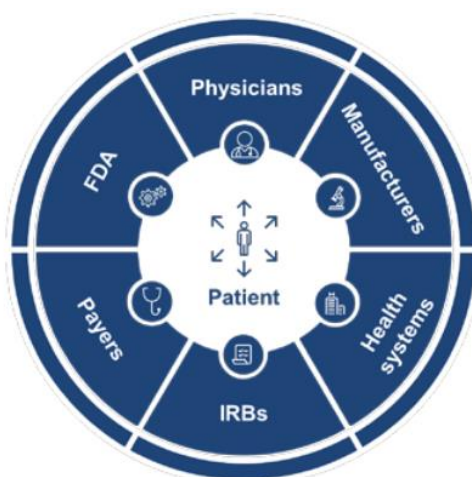
Le personnel de la FDA est impliqué dans l'EA, notamment le Centre d'évaluation et de recherche des médicaments (CDER). En effet, la FDA répond aux demandes des patients, des médecins et des fabricants dans le cadre du programme EA. Une fois qu'un médecin ou un fabricant soumet une demande, la FDA travaille avec le promoteur (le médecin ou le fabricant) pour trier, coordonner, examiner et autoriser la demande. Une fois qu'un patient est traité, la FDA reçoit les rapports de suivi et de sécurité, et considère ces informations dans le programme de développement en cours, si nécessaire.

*ii. Les patients*

Les patients participant au programme d'EA souffrent d'une maladie grave ou potentiellement mortelle, ont épuisé toutes les autres options de traitement approuvées et ne sont pas éligibles pour participer ou n'ont pas accès aux EC en cours pour leur maladie. Il existe une grande hétérogénéité entre les populations de patients en ce qui concerne le niveau de connaissances, d'autonomisation et de facilité à naviguer dans le système de santé.

Les patients sont au cœur de ce programme.

*Figure 15 : Place du patient dans le programme d'EA*



Physicians : médecins, Manufacturers : fabricants, health system : système de santé, payers : payeurs

### *iii. Les médecins*

Les médecins autorisés sont responsables du traitement des patients et jouent un rôle central dans l'identification des traitements appropriés et la coordination des interactions requises entre les intervenants pour obtenir un traitement dans le cadre du programme. Par ailleurs, ils supervisent le traitement du patient et déposent, le cas échéant, la demande auprès de la FDA et de l'IRB et sont responsables des soins prodigués au patient. Le médecin peut être promoteur d'un EA.

Les médecins qui interagissent avec le programme proviennent d'un large éventail de spécialités, les plus courantes étant l'hématologie/oncologie, les maladies infectieuses et la pneumologie. Il est estimé que jusqu'à 95% des médecins qui soumettent des demandes d'EA sont dans un milieu universitaire.

### *iv. Les fabricants*

On entend par fabricant le titulaire des droits d'exploitation du médicament. Les fabricants vont des grandes entreprises pharmaceutiques multinationales, aux petites startups de biotechnologie, aux chercheurs individuels dans un cadre universitaire. Ils diffèrent considérablement en termes de ressources disponibles (à la fois financières et autres), de niveau d'expérience avec le processus d'EA et d'avancée dans le processus de développement (par exemple, stade précoce ou en attente d'approbation de l'AMM). Pour rappel, La FDA ne peut pas obliger un fabricant à fournir un médicament expérimental dans le cadre du programme d'EA.

Pour certaines catégories d'EA, la demande peut émaner du fabricant, il peut donc être promoteur au même titre qu'un médecin.



v. Les IRBs

En vertu de la section 56.102 du Titre 21 du CFR, un IRB est tout conseil, comité ou groupe officiellement désigné par une institution pour examiner, approuver et effectuer des revues périodiques de la recherche biomédicale impliquant la personne humaine. L'objectif principal est d'assurer la protection des droits et du bien-être des sujets humains. Un IRB peut être associé à un hôpital, une institution universitaire ou une organisation privée.

Les exigences et autres attentes concernant le rôle de l'IRB dans l'utilisation d'un produit médical non approuvé dans le cadre de l'EA sont décrites par les règlements de la FDA et les politiques institutionnelles.

vi. Les payeurs

Le système aux USA est différent de notre système de santé Français. Les payeurs sont des entreprises privées d'assurance maladie et des programmes d'assurance publics (par exemple, Medicare, Medicaid, etc.) qui peuvent ou non couvrir les coûts associés aux traitements administrés dans le cadre de l'EA. Chaque payeur établit des politiques de couverture pour les coûts de traitement, qui peuvent inclure des honoraires professionnels pour l'administration et la surveillance ultérieure, la revue du protocole par l'IRB, le traitement des complications et, dans certains cas, le coût du produit expérimental.

vii. Les systèmes de santé

Les systèmes de santé jouent généralement un rôle de support. Les systèmes de santé peuvent être des centres médicaux universitaires, des hôpitaux ou des établissements de soins ambulatoires. Ils peuvent inclure des administrateurs qui définissent les politiques et gèrent la pratique d'un médecin, le personnel de recherche clinique, y compris les pharmaciens et les coordinateurs de recherche, et le personnel support qui aide les médecins dans les tâches administratives.

***b. Procédure de demande d'EA [146] [144]***

Le processus d'obtention d'un produit expérimental dans le cadre du programme d'EA se décompose en **quatre étapes principales** : (1) l'identification, (2) la demande, (3) le traitement et (4) le suivi du traitement. Les aspects spécifiques de chaque étape varient en fonction du type de produit demandé, du centre de la FDA examinant la demande et du type de demande d'EA soumise. La description qui suit de chacune des étapes du processus est la plus représentative d'une demande unique, c'est-à-dire pour un patient donné et pour un nouvel IND ou un IND existant.

*Tableau 11 : Promoteur en charge de la demande en fonction du type d'EA*

Type de demande d'EA	Quel promoteur demande l'EA ?	
	Fabricant	Médecin
IND pour un patient unique	✓	✓
IND d'urgence	✓	✓
IND pour une population de patients de taille intermédiaire	✓	✓
Traitement par IND	✓	✓
Protocole pour un patient unique	✓	
Protocole d'urgence	✓	
Protocole pour une population de patients de taille intermédiaire	✓	
Protocole de traitement	✓	

***i. Étape 1 : Identification***

Les patients pour lesquels l'EA est proposé sont des patients qui n'ont **plus de traitement alternatif généralement acceptable pour leur état de santé**, soit parce qu'ils ont épuisé toutes les thérapies approuvées disponibles et/ou qu'ils ne sont pas candidats pour des EC en cours.

Les patients ou les soignants recherchent généralement les options de traitement disponibles par l'intermédiaire d'un médecin, mais ils peuvent également faire eux-mêmes les recherches, le plus souvent *via* des sites internet. C'est souvent à ce moment-là que les patients et les médecins découvrent le programme, solution potentielle à leur affection.

- Dans certains cas les patients et les soignants contactent les fabricants pour demander s'ils ont des produits disponibles *via* l'EA ou la FDA pour comprendre comment procéder pour obtenir un produit expérimental en dehors d'un EC.
- En raison de contraintes de confidentialité, la FDA ne peut pas donner aux patients ou aux médecins les coordonnées directes des fabricants avec des IND sans approbation, cependant, l'Agence peut fournir des informations générales sur les endroits où effectuer une recherche (par exemple, ClinicalTrials.gov, revues de la littérature etc.).

- Comme évoqué précédemment les fabricants fournissent des informations sur leur politique d'EA par le biais de diverses sources et peuvent répondre aux questions des médecins ou des patients.

Les médecins travaillent généralement avec leur système de santé et un IRB pour comprendre les exigences locales. C'est à ce stade que les patients et les médecins prennent contact avec les organismes payeurs pour connaître les options de couverture (pour le traitement lui-même ou pour tout effet secondaire).

## *ii. Étape 2: La demande*

Si un médicament expérimental a été identifié et que le médecin estime que le patient est un bon candidat, le médecin peut présenter l'**option de traitement** au patient et décrire les risques et avantages potentiels associés au produit pour étayer son **consentement éclairé**.

Si le patient décide de continuer et dans le cas où le promoteur est le médecin, celui-ci doit, préalablement au dépôt de la demande auprès de l'Agence et de l'IRB, solliciter le fabricant afin de s'assurer que ce dernier accepte de mettre à disposition le produit expérimental.

Pour rappel, sans la coopération du fabricant l'accès à l'EA n'est pas possible.

Le promoteur doit informer un IRB de la demande d'EA et obtenir son approbation avant le traitement conformément à la partie 56 du Titre 21 du CFR, sauf s'il s'agit d'une demande d'urgence, auquel cas le promoteur n'a besoin d'informer l'IRB que dans les cinq jours ouvrables suivant le traitement. Cette notification est généralement effectuée parallèlement à la demande à la FDA.

Parallèlement à la notification à l'IRB, le médecin soumet la demande dûment remplie à la FDA. Cette demande doit être accompagnée de :

- La feuille de couverture (formulaire FDA 1571) répondant aux exigences de la section 312.23 (a) du titre 21 du CFR et du formulaire 1572, utilisés pour toutes les demandes. Le formulaire 3926 peut être utilisé par le promoteur dans le cadre d'une demande pour un patient unique. Ce formulaire est un formulaire abrégé publié en 2017, qui simplifie la demande en diminuant son délai de traitement (environ 45 minutes). (Voir annexe 4, 5 et 6).
- La justification de l'utilisation prévue du médicament, incluant une liste des options thérapeutiques disponibles qui seraient normalement essayées avant de recourir au ME, ou une explication des raisons pour lesquelles l'utilisation du ME est préférable à l'utilisation des options thérapeutiques disponibles.
- Les critères de sélection des patients ou, pour un patient individuel, une description de la maladie du patient, y compris les antécédents médicaux et les traitements antérieurs de la maladie à traiter.
- Une description du protocole de traitement, des tests de laboratoire ou de toute autre surveillance nécessaire pour évaluer les effets du médicament et minimiser ses risques.
- Une description de l'infrastructure de l'industrie où le médicament est fabriqué.

- Des informations sur le médicament, sa fabrication et ses contrôles (identification, qualité, pureté etc.).
- Des informations pharmacologiques et toxicologiques suffisantes pour conclure que le médicament est sûr à la dose et à la durée proposées pour l'EA (en général, des informations qui seraient suffisantes pour permettre les essais cliniques du médicament dans une population de la taille prévue).
- Les mesures de protection du patient (approbation de l'IRB, documents de consentement éclairé), et une copie du curriculum vitae (CV) du médecin.

La FDA évalue la demande et détermine s'il faut autoriser ou refuser la demande. Dans le cadre de l'examen, l'Agence collabore avec le médecin coordinateur pour mettre à jour la documentation et le protocole, au besoin.

### *iii. Étape 3 : Traitement*

Si la FDA autorise la demande, elle documente la décision en interne et informe le promoteur de l'autorisation et des exigences de suivi.

Dans la situation où le médecin est le promoteur, il communique cette décision au fabricant afin d'initier l'expédition du produit expérimental. Si le produit à l'étude doit être importé aux USA pour être utilisé, le fabricant doit garantir un étiquetage et une documentation appropriés pour que le produit passe l'inspection du bureau américain des douanes et de la protection des frontières.

Le médecin obtient et documente le **consentement éclairé** du patient ou de son représentant légal conformément à la partie 50 du titre 21 du CFR.

Le traitement peut alors débiter selon le protocole approuvé.

Les programmes d'EA disponibles sont accessibles sur le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (voir Figure 16).

[147] Pour chacun des EA, un grand nombre d'informations est renseigné notamment :

- Le statut de l'EA : disponible, plus disponible, temporairement indisponible et disposant d'une AMM,
- Le nom du promoteur,
- Une description de l'étude : maladie traitée, traitement ou intervention,
- La conception de l'étude : type d'étude, catégorie d'EA, titre de l'étude,
- Les critères d'inclusion et d'exclusion,
- Les contacts et le lieu de l'étude : contact du promoteur et de l'investigateur.[148]

*Figure 16: Présentation d'une page du site [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) qui répertorie les EA disponibles[147]*

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
24	<input type="checkbox"/>	Available	<a href="#">Experimental Expanded Access Treatment With Convalescent Plasma for the Treatment of Patients With COVID-19</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>COVID</li> <li>Sars-CoV2</li> <li>Corona Virus Infection</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biological: Convalescent Plasma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>UMass Medical School Worcester, Massachusetts, United States</li> </ul>
25	<input type="checkbox"/>	Temporarily not available	<a href="#">A Multi-site Expanded Access Program for MDMA-assisted Psychotherapy for Patients With Treatment-resistant PTSD</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Post Traumatic Stress Disorder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drug: MDMA</li> <li>Behavioral: Psychotherapy</li> </ul>	
26	<input type="checkbox"/>	Available	<a href="#">Treatment of Dravet Syndrome With Fenfluramine (Expanded Access Protocol)</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dravet Syndrome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drug: Fenfluramine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>University of California, Los Angeles Los Angeles, California, United States</li> </ul>
27	<input type="checkbox"/>	Available	<a href="#">Infusion of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis With Refractory Pulmonary Involvement</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Systemic Sclerosis</li> <li>Pulmonary Hypertension</li> <li>Pulmonary Fibrosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biological: Mesenchymal Stem Cells from Wharton's jelly intravenous infusion of Mesenchymal Stem Cells from Wharton's jelly</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Universidad de la Sabana Chia, Chia, Colombia</li> </ul>
28	<input type="checkbox"/>	Available	<a href="#">Oral Berotralstat Expanded Access Program</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hereditary Angioedema</li> <li>HAE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drug: Berotralstat</li> </ul>	

#### iv. Étape 4: Suivi du traitement

Au cours de l'étape de suivi, le promoteur documente le **résultat du traitement** (rapport de suivi) et les **événements indésirables** selon les exigences du protocole et la réglementation en vigueur.

Le patient continue de recevoir le traitement selon le protocole jusqu'à ce que le traitement soit terminé ou arrêté. Des modifications peuvent avoir lieu à tout moment pendant l'EA, dans ce cas, les modifications de protocole et d'information doivent être soumises à la FDA conformément aux sections 312.30 et 312.31 du titre 21 du CFR.

Le promoteur doit également soumettre des rapports annuels, dans les 60 jours suivants la date d'entrée en vigueur de l'IND, conformément à la section 312.33 du titre 21 du CFR et aussi longtemps que l'EA est ouvert.

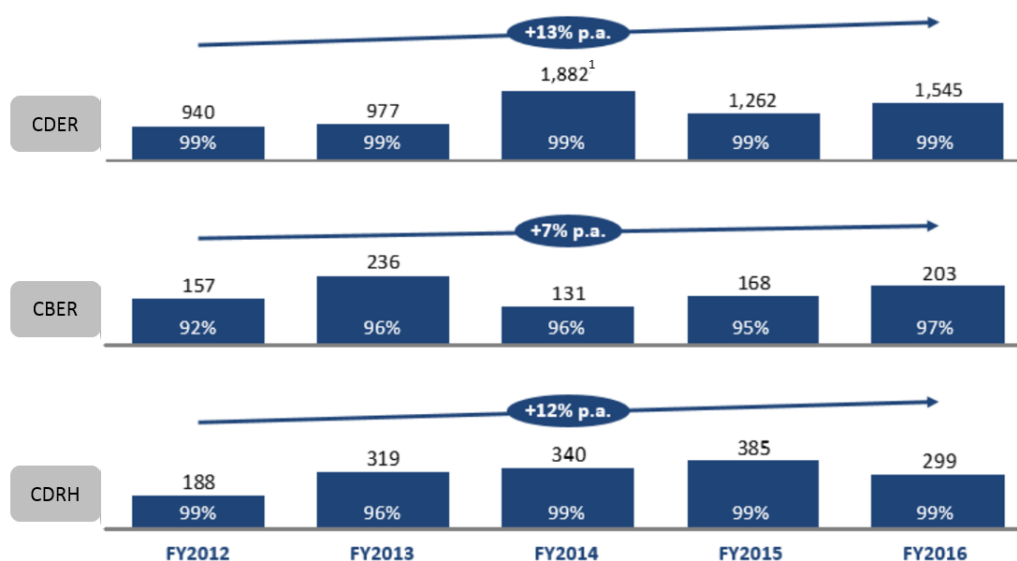
S'agissant de l'EA pour patient unique, à la fin du traitement, un résumé du programme doit être soumis à la FDA conformément à la section 312.10 du titre 21 du CFR.

### 2.1.4 Quelques chiffres

Entre 2012 et 2016, les différents centres d'évaluation de la FDA (médicaments, produits biologiques et dispositifs médicaux) ont autorisé environ 9 000 demandes dans le cadre du programme d'EA, faisant une moyenne de 1800 candidatures par an.

On peut noter que le taux d'autorisation est constant et relativement élevé, environ 99% pour tous les types de demande (médicaments, produits biologiques et dispositifs médicaux).

*Figure 17: Taux d'autorisation d'EA en fonction des centres d'évaluation de la FDA de 2012 à 2016*



<sup>1</sup> a augmenté principalement en raison de deux médicaments (dont l'un a été retiré du marché)

Dans le cadre de son engagement à améliorer continuellement ce programme, la FDA a commissionné une évaluation indépendante du programme d'EA. Il ressort du rapport de cette évaluation et à la suite d'une enquête auprès de 139 médecins ayant une expérience directe de la soumission d'une demande d'EA auprès de la FDA que 94% des médecins interrogés ont indiqué qu'ils étaient prêts à recommander le programme à un confrère. Plusieurs ont cité des membres du personnel de la FDA qui les ont informés sur le processus d'EA et ont fourni des commentaires sur leur protocole proposé. Les personnes interrogées ont également convenu que le programme d'EA de la FDA est important pour les patients sans autres options.[146]

## **2.2 Programmes pour une disponibilité accélérée**

### **2.2.1 Principe et historique [149]**

Accélérer la disponibilité des médicaments pour répondre aux **besoins médicaux non satisfaits** dans le traitement de **maladie grave ou potentiellement mortelle**, est également une priorité de la FDA.

C'est en 1988 que cette volonté a été retranscrite au sein de règlements, codifiés à la partie 312, sous-partie E du Titre 21 du CFR.[150] Les sections de cette sous-partie E visent à accélérer la disponibilité de nouveaux traitements pour les patients souffrant de maladies graves, principalement lorsqu'il n'y a pas de traitement alternatif satisfaisant, tout en préservant les **exigences de sécurité et d'efficacité**. En effet, elle appelle à prêter une attention le plus en amont possible aux médicaments prometteurs dans le traitement de ces maladies, notamment par une consultation précoce de la FDA par les promoteurs de ces produits et une conception efficace des essais, en s'appuyant potentiellement sur des études de phase 2 bien menées afin de prouver leur efficacité. En outre, ces textes reconnaissent que les patients et les médecins sont généralement disposés à accepter des risques et des effets secondaires plus importants lorsqu'il s'agit du traitement de maladies potentiellement mortelles et gravement invalidantes que lorsqu'il s'agit d'autres maladies.

C'est sur la base de ces principes que l'Agence a, entre 1992 et 2012, mis en place **quatre programmes** pour rendre ces médicaments disponibles aussi rapidement que possible :

- « Priority review »,
- « Breakthrough Therapy »,
- « Accelerated Approval »,
- « Fast Track ».

Chacun de ces programmes sera décrit dans la suite de cette thèse.

### **2.2.2 Conditions principales des programmes de disponibilité accélérée[149]**

Les quatre programmes accélérés sont mis en place pour répondre à un besoin médical non satisfait dans le traitement d'une maladie grave, notions décrites ci-dessous.

#### **a. Condition grave**

Une maladie grave est définie comme une maladie ou un état associé à une morbidité ayant un **impact sur la vie quotidienne**. La question de savoir si une maladie ou un état est grave est une question de jugement clinique, mais repose généralement sur le fait que le médicament aura un impact sur des facteurs tels que la survie, le fonctionnement quotidien ou la probabilité que la maladie, si elle n'est pas traitée, progresse à un stade plus sérieux. Il existe des exemples

évidents de maladies graves tels que le cancer et le SIDA ; cependant, la dépression et le diabète sont également considérés comme des affections graves.

Tout état ou maladie mettant la vie en danger est également considéré comme un état grave.

Les critères d'admissibilité et réglementaires exigent, pour les quatre programmes accélérés, que le médicament soit destiné à traiter une affection grave. Pour satisfaire à ce critère, le médicament doit avoir un effet sur une maladie grave ou un aspect grave d'un état, tel qu'un effet direct sur une manifestation ou un symptôme grave ou d'autres effets, y compris les suivants :

- Un produit de diagnostic destiné à améliorer le diagnostic ou la détection d'une affection grave de manière à améliorer les résultats,
- Un produit destiné à atténuer ou à prévenir un effet secondaire grave lié au traitement (par exemple, infections graves chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur),
- Un produit destiné à éviter ou à atténuer un événement indésirable grave associé au traitement disponible pour une affection grave (par exemple, produit moins cardiotoxique que le traitement anticancéreux disponible),
- Un produit destiné à prévenir une affection grave ou à réduire la probabilité de progression de l'affection à un état plus grave ou à un stade plus avancé de la maladie.

#### ***b. Traitement disponible***

Un traitement disponible ou existant est une thérapie :

- **Approuvée ou autorisée aux États-Unis** pour la même indication que le nouveau médicament. A titre exceptionnel un traitement non approuvé pour l'utilisation indiquée ou non réglementé par la FDA (par exemple, la chirurgie) peut être considéré comme un traitement disponible, si l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation sont étayées par des preuves convaincantes, y compris des preuves bibliographiques (par exemple, certains traitements oncologiques bien établis) et
- **Pertinente** par rapport à la pratique clinique pour l'indication.

La détermination de la thérapie disponible par la FDA se concentre généralement sur les options de traitement qui reflètent la pratique clinique pour l'indication spécifique (y compris le stade de la maladie) pour laquelle le produit est développé.

Lors de l'évaluation de la pratique clinique, la FDA tient compte des recommandations des organismes scientifiques (par exemple, le National Comprehensive Cancer Network et l'American Academy of Neurology) sur la base de preuves cliniques et d'autres informations fiables reflétant la pratique clinique actuelle.

Au cours du développement d'un nouveau médicament, il est prévisible que la pratique clinique pour une condition donnée puisse évoluer (par exemple, en raison de l'approbation d'une nouvelle thérapie ou de nouvelles informations sur les thérapies disponibles). La FDA déterminera ce qui constitue un traitement disponible à des moments différents en fonction du



programme accéléré qu'un promoteur a l'intention d'utiliser (par exemple, généralement au début du développement pour les désignations « Fast track » et « Breakthrough Therapy », au moment de la demande d'AMM pour la « Priority review » ou pendant l'évaluation de la demande d'AMM pour l'« accelerated approval »). La FDA encourage les titulaires à discuter des considérations thérapeutiques disponibles avec l'Agence lors des interactions avec la FDA.

Le cas échéant, la FDA peut consulter des experts pour déterminer la thérapie disponible.

### *c. Besoin médical non satisfait*

Un besoin médical non satisfait est une affection dont le traitement ou le diagnostic n'est pas traité de manière adéquate par le ou les thérapeutique(s) disponible(s). Un besoin médical non satisfait comprend un **besoin immédiat** pour une population définie, c'est-à-dire traiter une maladie grave sans traitement ou avec un traitement limité, ou un **besoin à plus long terme** pour la société (par exemple, pour faire face au développement de résistance aux antibiotiques).

Lorsqu'il n'y a pas de traitement disponible, le besoin médical non satisfait est clairement identifié.

Si un traitement existe pour l'affection considérée, le nouveau traitement peut être envisagé pour répondre à un besoin médical non satisfait s'il :

- A un effet sur une issue grave de l'affection, non connu pour le traitement disponible (par exemple, progression de la maladie lorsque le traitement existant a montré un effet sur les symptômes, mais n'a pas montré d'effet sur l'invalidité progressive ou la progression de la maladie).
- Améliore l'effet sur la maladie par rapport au traitement existant (par exemple, supériorité du nouveau médicament par rapport au traitement disponible lorsqu'il est utilisé seul ou en association avec le traitement disponible).
- A une efficacité chez les patients n'ayant pas répondu au traitement disponible ou qui ne le supporte pas.
- Fournit une efficacité comparable à celle du traitement existant, tout en évitant une toxicité grave qui se produit avec le traitement disponible ou une toxicité qui provoque l'arrêt du traitement ou en réduisant le potentiel d'interactions médicamenteuses.
- Fournit une sécurité et une efficacité comparables à celles du traitement disponible, mais présente un bénéfice, tel qu'une amélioration de l'observance.
- Améliore le diagnostic d'une maladie grave ou le diagnostic précoce entraînant une amélioration des résultats.
- Répond à un besoin de santé publique émergent ou anticipé, comme une pénurie de médicaments.

Dans certains contextes pathologiques, il est possible qu'un médicament qui ne démontre pas d'avantages en termes d'efficacité et de sécurité par rapport au traitement existant puisse néanmoins offrir un bénéfice de santé publique et soit donc considéré comme répondant à un besoin médical non satisfait. Ce qui est le cas d'une pathologie pour laquelle le ou les

traitement(s) autorisé(s) ont un taux de réponse modeste ou une hétérogénéité significative en termes de réponse, ou un médicament avec un nouveau mécanisme d'action (mais une innocuité et une efficacité comparables) et qui peut potentiellement apporter un avantage chez certains patients.

### 2.2.3 Description des quatre programmes disponibles

Il faut noter qu'un produit en cours de développement peut être éligible à plus d'un programme. En effet, les dispositifs mis en place par la FDA sont cumulables entre eux.

Un tableau comparant ces 4 programmes est disponible en annexe 7.

#### a. « Fast track designation » [151] [149] [152]

L'article 506 (b) de la loi fédérale sur la nourriture, les médicaments et les produits cosmétiques (FD&C act) stipule qu'un médicament est désigné comme « produit accéléré » s'il est destiné, seul ou en association avec un ou plusieurs autres médicaments, au **traitement d'une maladie ou d'un état grave ou potentiellement mortel**, et s'il démontre **le potentiel de répondre aux besoins médicaux non satisfaits** pour une maladie ou affection. Cette disposition, créée en 1997, vise à faciliter le développement et à accélérer l'examen des médicaments destinés à traiter des affections graves et potentiellement mortelles afin qu'un produit approuvé puisse rapidement arriver sur le marché.

#### i. Critères de qualification pour la « Fast track designation »

La « Fast track designation » s'applique au **médicament** (seul ou en combinaison avec d'autres médicaments) et à l'**indication** pour lequel il est étudié. Il est également possible pour un médicament déjà approuvé de se voir accorder la désignation pour le développement d'une **nouvelle indication**.

- Comme les autres programmes et comme mentionné ci-dessus le médicament doit être destiné à traiter une **maladie grave** et

- Le produit doit démontrer son potentiel à répondre à un **besoin médical non satisfait** : Les données fournies pour démontrer son potentiel à répondre à un besoin médical non satisfait dépendent du stade de développement du médicament.

A un stade précoce du développement, des preuves d'activité sur des modèles non cliniques ou des données pharmacologiques peuvent être utilisées pour démontrer ce potentiel. Tandis qu'à un stade plus avancé dans le développement, les données cliniques disponibles doivent démontrer le potentiel de répondre à un besoin médical non satisfait.

Un médicament ayant reçu la désignation de qualified infectious disease product (QIDP), c'est-à-dire un médicament antibactérien ou antifongique à usage humain destiné à traiter des infections graves ou potentiellement mortelles, peut être éligible à « Fast track designation ».

## ii. Caractéristiques de la « Fast track designation »

La désignation « Fast Track » doit être demandée par le laboratoire pharmaceutique et à n'importe quel moment du développement du médicament. La décision de la FDA sera rendue après 60 jours d'évaluation.

### Actions pour accélérer le développement et l'examen

Il existe des possibilités **d'interactions fréquentes avec l'équipe d'évaluation**. Celles-ci comprennent des réunions avec la FDA, y compris des réunions pré-IND, des réunions de fin de phase 1 et des réunions de fin de phase 2 pour discuter de la conception de l'étude, de l'étendue des données de sécurité requises pour appuyer l'approbation, des préoccupations dose-réponse et de l'utilisation de biomarqueur. D'autres réunions peuvent être programmées le cas échéant (par exemple, pour discuter de l'approbation accélérée, de la structure et du contenu d'un dossier de demande d'AMM, et d'autres questions critiques).

Cette communication précoce et fréquente entre la FDA et le titulaire des droits d'exploitation du produit est encouragée. En effet, elle garantit que les questions et problèmes soulevés durant le développement du médicament soient résolus rapidement, conduisant ainsi à une approbation et à un accès anticipé des médicaments pour les patients.

En outre, un tel produit peut être **éligible** à une « **priority review** » et à une « **accelerated approval** » si les critères sont remplis.

### Evaluation continue

Si la FDA détermine, après une évaluation préliminaire des données cliniques soumises par un promoteur, qu'un produit accéléré peut être efficace, l'Agence peut envisager d'examiner les données **au fur et à mesure que celles-ci sont générées** avant que le promoteur ne soumette la demande d'AMM complète.

Cette opportunité est partagée avec la désignation de « Breakthrough Therapy ».

L'accord préliminaire de l'Agence doit être obtenu lors de la réunion préparatoire de demande d'AMM ou plus tôt pour les produits avec une désignation de « Breakthrough Therapy » (par exemple, réunion de fin de phase 2). Lors de la réunion, le promoteur et la division d'évaluation discutent : (1) des données qui seront utilisées pour soutenir l'efficacité, (2) du calendrier de soumission de chaque partie de la demande d'AMM, et (3) d'une description des différentes parties de la demande qui seront soumises séparément.

Traditionnellement la FDA accepte uniquement que des sections complètes et finales du dossier soient soumises, telle que la section entière qualité, la section non clinique ou la section clinique. Toutefois, si des mises à jour sont nécessaires, une soumission officielle de demande de modification devra être faite.

Au cas par cas et à sa discrétion, l'Agence peut accepter d'évaluer une section qui ne serait pas complète si elle détermine que cela peut rendre l'évaluation plus efficace.

Il est important de noter que même si la FDA accepte les sections du dossier au fur et à mesure, cela ne signifie pas nécessairement que l'évaluation commencera avant que la demande complète ne soit reçue. En effet, le début du calendrier d'évaluation est dépendant de nombreux facteurs, du personnel, de la charge de travail, des priorités, du délai pour compléter la demande etc.

Le calendrier d'évaluation commence une fois que le promoteur notifie à l'Agence la soumission d'un dossier complet. En effet, la section 506 (d) (2) de la loi FD&C prévoit que tout calendrier d'évaluation des demandes de médicaments à usage humain ne s'applique qu'à la date à laquelle la demande est complète.

***b. « Priority review » ou évaluation prioritaire [151] [149] [153]***

Chaque médicament doit, pour être commercialisé aux Etats-Unis, avoir été approuvé par la FDA. Le processus d'approbation est, comme pour l'Europe, basé sur une évaluation du médicament.

En 1992, la FDA a convenu d'objectifs spécifiques pour améliorer le temps d'examen des médicaments et a créé un système à deux niveaux de délais d'évaluation, **l'évaluation standard** et **l'évaluation prioritaire**.

Une désignation d'évaluation prioritaire dirige l'attention et les ressources vers l'évaluation des demandes de médicaments qui, si elles étaient approuvées, constitueraient des **améliorations significatives** de la sécurité et de l'efficacité du traitement, du diagnostic ou de la prévention de maladies graves.

*i. Critères d'éligibilité pour la désignation d'examen prioritaire*

Comme les autres programmes et comme mentionné ci-dessus le médicament doit être destiné à traiter une **maladie grave**.

Il doit également démontrer son **potentiel à améliorer de façon significative la sécurité ou l'efficacité**. La FDA détermine au cas par cas et au moment du dépôt de la demande d'AMM si le médicament proposé constituerait une amélioration significative. On peut retrouver comme améliorations significatives :

- La preuve d'une efficacité accrue dans le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une affection,
- La suppression ou la diminution d'un effet indésirable limitant le traitement,
- Une amélioration de l'observance du traitement pouvant ainsi entraîner une amélioration des résultats,
- La preuve que le traitement est efficace et sûr dans une sous-population.

Bien que de telles preuves puissent provenir d'essais cliniques comparant un produit commercialisé au ME, une désignation d'examen prioritaire peut être fondée sur d'autres informations scientifiquement valides. En règle générale, s'il existe un traitement disponible, les promoteurs doivent comparer leur ME au traitement disponible dans les essais cliniques en essayant de montrer la supériorité en termes de sécurité ou d'efficacité. Les promoteurs peuvent également montrer la capacité du médicament à traiter efficacement les patients qui ne peuvent être traités par le traitement existant ou qui ne répondent pas à ce traitement ou montrer que le ME peut être utilisé efficacement avec d'autres molécules qui ne peuvent pas être associées au traitement disponible.

L'évaluation prioritaire est également applicable à :

- Toute modification à une demande en vertu de la section 505 de la FD&C Act qui propose un changement d'étiquetage suite à un rapport sur une étude pédiatrique, conformément à la section 505A de la FD&C Act ou
- Un médicament ayant reçu la désignation de QIDP ou
- Toute demande ou modification pour un médicament soumis avec un bon d'examen prioritaire ou
- Tous médicaments destinés à traiter ou prévenir certaines maladies tropicales, telles que définies à la section 524 (a) (3) et (a) (4) de la FD&C Act et tous médicaments destinés au traitement de maladies pédiatriques rares telles que définies à la section 529 (a) (3) de la FD&C act.

ii. Caractéristiques de la désignation d'évaluation prioritaire

L'éligibilité à ce dispositif est évaluée par la FDA à chaque dépôt de demande d'AMM. Cependant, un demandeur peut expressément demander un examen prioritaire.

Une désignation d'évaluation prioritaire permet d'obtenir de la part de la FDA une décision dans un délai de **6 mois, contre 10 mois** pour un examen standard. La FDA informe le demandeur d'une désignation d'examen prioritaire dans les **60 jours** suivant la réception de la demande. La désignation d'un médicament comme « prioritaire » n'a aucun impact sur le contenu du dossier de demande d'AMM. En effet, celui-ci doit avoir la même qualité, tant en termes de qualité « pharmaceutique » qu'en termes de qualité de données contenues dans le dossier qu'un médicament évalué selon la procédure standard.

c. « Breakthrough Therapy » [151] [149] [154]

La désignation de « Breakthrough Therapy » a été créée en **2012**. La section 506 (a) de la FD&C Act prévoit qu'un médicament reçoit cette désignation si le médicament est destiné, seul ou en association avec un ou plusieurs autres médicaments, à traiter une maladie ou un état grave ou potentiellement mortel et que les **preuves cliniques préliminaires** indiquent que le médicament peut démontrer une **amélioration substantielle** par rapport aux **thérapies existantes** sur un ou plusieurs **paramètres cliniquement significatifs**, comme des effets thérapeutiques importants observés au début du développement clinique.

Il est important de reconnaître à la lecture de cette définition que les exigences pour la désignation de « Breakthrough Therapy » ne sont pas les mêmes que celles pour l'évaluation standard des médicaments. En effet, les preuves cliniques nécessaires pour soutenir cette désignation sont **préliminaires**. En revanche, comme c'est le cas pour tous les médicaments, la FDA examine **toutes les données soumises** pour soutenir l'approbation des médicaments désignés comme « Breakthrough Therapy » avant qu'ils ne soient approuvés pour la commercialisation.

Tous les produits désignés comme « Breakthrough Therapy » peuvent ne pas présenter en fin de compte d'amélioration substantielle par rapport aux thérapies disponibles, suggérée par les preuves cliniques préliminaires soumises au moment de la désignation. C'est pourquoi la FDA peut annuler la désignation si les données ultérieures à la désignation ne permettent plus d'étayer cette dernière. Cependant, les données générées pourront tout de même soutenir une demande d'AMM.

i. Critères de qualification pour la désignation de « Breakthrough Therapy »

La désignation de « Breakthrough Therapy » s'applique au **médicament** (seul ou associé à d'autres médicaments) et à **l'indication** pour laquelle il est étudié. Il est également possible pour un médicament déjà approuvé de se voir accorder la désignation pour le développement d'une **nouvelle indication**.

Comme les autres programmes et comme mentionné ci-dessus le médicament doit être destiné à **traiter une maladie grave** et des **preuves cliniques préliminaires** indiquent que le médicament peut démontrer une **amélioration substantielle sur un ou plusieurs paramètres cliniquement significatifs** par rapport aux **traitements disponibles**.

#### Preuves cliniques préliminaires :

Contrairement aux données pour soutenir la « Fast Track designation », qui peuvent inclure une justification théorique ou des preuves d'activité non clinique, la désignation de « Breakthrough Therapy » nécessite des **preuves cliniques préliminaires** d'un effet du traitement, c'est à dire une amélioration de la sécurité ou l'efficacité par rapport aux thérapies disponibles. Il faut noter que dans la plupart des cas, ces données cliniques préliminaires ne sont pas suffisantes pour soutenir la sécurité et l'efficacité à des fins d'approbation. Ces preuves proviennent généralement des résultats des essais cliniques de phase 1 ou 2 et doivent impliquer un nombre suffisant de patients pour pouvoir être considérées. Des données non cliniques peuvent également être fournies pour étayer ces données cliniques.

Des études comparatives (ME et médicament existant, le cas échéant ou médicament expérimental et placebo ou ME plus la pratique clinique et la pratique clinique seule) sont à privilégier.

D'autres types de données cliniques convaincantes peuvent être utilisées, comme par exemple des études à un seul bras comparant le nouveau traitement à une expérience historique bien documentée. Dans ce cas, une grande différence d'efficacité ou de sécurité doit exister pour justifier d'une amélioration.

Pour soutenir une désignation de « Breakthrough Therapy », les preuves cliniques préliminaires doivent montrer que le médicament est capable de démontrer une **amélioration substantielle** par rapport à la thérapie disponible sur un ou plusieurs **critères d'évaluation cliniquement significatifs**.

#### Amélioration substantielle :

Savoir si l'amélioration par rapport au traitement est substantielle est une question de jugement et dépend à la fois de l'ampleur de l'effet sur un critère clinique et de l'importance de l'effet observé. En général, les preuves cliniques préliminaires doivent montrer un net avantage par rapport au traitement existant.

Les approches pour démontrer une amélioration substantielle sont les suivantes :

- La comparaison directe du nouveau médicament avec le traitement disponible montre une réponse plus grande ou plus importante (par exemple, des réponses complètes là où le traitement existant ne donne généralement que des réponses partielles). Un tel essai peut être mené chez des patients naïfs de tout traitement ou chez ceux dont la maladie n'a pas répondu aux thérapies disponibles, soit en tant qu'étude contrôlée sans traitement.
- S'il n'y a pas de traitement disponible, le nouveau médicament montre un effet substantiel et cliniquement significatif sur un critère de jugement par rapport à un placebo ou à un traitement historique documenté.
- Le nouveau médicament associé au traitement disponible entraîne une réponse plus grande ou plus importante par rapport au traitement existant, utilisé seul dans une étude contrôlée, ou à un traitement historique documenté. Cet essai peut également être mené chez des patients naïfs de tout traitement ou chez ceux dont la maladie n'a pas répondu aux thérapies disponibles.
- Le médicament en cours de développement a un effet substantiel et cliniquement significatif sur la cause sous-jacente de la maladie, contrairement aux traitements disponibles qui ne traitent que les symptômes de la maladie, et les preuves cliniques préliminaires indiquent que le médicament est susceptible d'avoir un effet sur le long terme (par exemple, un bénéfice clinique durable par rapport à un bénéfice clinique temporaire apporté par les traitements disponibles).
- Le ME inverse ou arrête la progression de la maladie, contrairement aux thérapies existantes qui n'apportent qu'une amélioration symptomatique.
- Le médicament en cours de développement présente une efficacité similaire mais une sécurité améliorée par l'atténuation ou la disparition d'effets indésirables graves (par exemple, ceux entraînant une interruption du traitement) par rapport aux traitements autorisés.

#### Critères d'évaluation cliniquement significatifs

Ce critère d'évaluation cliniquement significatif fait généralement référence à un critère d'évaluation qui mesure un effet sur la morbidité irréversible ou la mortalité (IMM) ou sur les symptômes représentant de graves conséquences de la maladie. Il peut également faire référence à des résultats suggérant un effet sur l'IMM ou des symptômes graves, notamment :

- Un effet sur un critère de substitution établi qui serait généralement utilisé pour soutenir l'autorisation « standard ».
- Un effet sur un critère d'évaluation de substitution ou un critère d'évaluation clinique intermédiaire considéré comme raisonnablement susceptible de prédire un bénéfice clinique.
- Un profil de sécurité significativement amélioré par rapport au traitement disponible (par exemple, une toxicité limitant la dose moindre pour un agent oncologique), avec une efficacité similaire.

Dans de rares cas, un biomarqueur pharmacodynamique (PD) peut être considéré comme un paramètre cliniquement significatif s'il suggère fortement le potentiel d'un effet cliniquement



significatif sur la maladie sous-jacente. La FDA est plus susceptible de s'appuyer sur un biomarqueur PD pour la désignation de «Breakthrough Therapy» dans un contexte de maladie dans lequel il n'existe pas de traitement disponible, si les preuves soutiennent une telle utilisation.

ii. Caractéristiques de la désignation de «Breakthrough Therapy»

Idéalement, une demande de désignation de «Breakthrough Therapy» doit être reçue par la FDA au moment du dépôt de demande d'essai clinique, ou au plus tard lors des réunions de fin de phase 2. Étant donné que l'objectif principal de la désignation de «Breakthrough Therapy» est de développer les preuves nécessaires pour soutenir l'approbation aussi efficacement que possible, la FDA ne prévoit pas que les demandes de désignation de «Breakthrough Therapy» soient faites après la soumission d'une demande d'AMM.

Le délai d'évaluation d'une demande désignation de «Breakthrough Therapy» est de **60 jours** à compter de la réception de la demande.

L'obtention de cette désignation offre :

- La possibilité de recevoir des conseils sur un programme de développement de médicaments efficace, dès la phase 1. Ceci permet de construire un plan de développement permettant de générer les données nécessaires à une approbation mais également d'aborder et de résoudre le plus rapidement possible les questions et les problèmes qui peuvent se poser aux différentes étapes du développement.
- Un engagement organisationnel de la part de la FDA.  
L'objectif de la FDA est d'accélérer le développement et l'examen d'une «Breakthrough Therapy» en impliquant l'ensemble des parties concernées dans une évaluation proactive, collaborative et interdisciplinaire.
- La possibilité d'avoir recours à l'évaluation continue, lorsque la FDA la considère appropriée.
- L'éligibilité à une évaluation prioritaire et à l'approbation accélérée lorsque les critères sont remplis.

d. « Accelerated approval » ou évaluation accélérée [151] [149] [155]

Lors de l'étude d'un nouveau médicament, il faut parfois plusieurs années pour savoir si un médicament est réellement efficace. Un effet thérapeutique positif cliniquement significatif dans le contexte d'une maladie donnée est appelé « bénéfice clinique ». Consciente du temps que peut mettre la mise en évidence d'un bénéfice clinique, la FDA a instauré en 1992 une législation sur l'approbation accélérée. Ces textes permettent aux médicaments destinés à traiter des affections graves qui répondent à un besoin médical non satisfait d'être approuvés sur la base d'un **critère de substitution**. L'utilisation de tel critère permet à l'Agence d'approuver certains médicaments plus rapidement.

En 2012, le Congrès a adopté le « Food and Drug Administration Safety Innovations Act » (FDASIA), loi sur les innovations en matière de sécurité de la FDA. La section 901 de la FDASIA modifie la FD&C act pour permettre à la FDA de fonder l'approbation accélérée des médicaments pour des conditions graves qui répondent à un besoin médical non satisfait sur le fait que le médicament a un effet sur un critère d'évaluation clinique de substitution ou intermédiaire.

En effet, les textes prévoient que la FDA peut accorder une approbation accélérée à un produit pour une maladie ou un état grave ou potentiellement mortel sur le fait que le produit a un effet sur un critère de substitution ou sur un critère clinique intermédiaire en tenant compte de la gravité, de la rareté ou de la prévalence de l'affection et de la disponibilité ou de l'absence de traitements alternatifs.

La prise en compte de la gravité, de la rareté et de la prévalence de la maladie met en exergue la flexibilité réglementaire de la FDA compte tenu des preuves requises pour déterminer l'éligibilité d'un médicament à ce dispositif.

#### *i. Critères d'éligibilité à une approbation accélérée*

Au moment où un produit reçoit une approbation accélérée, la FDA détermine si un effet sur un critère d'évaluation de substitution ou un critère d'évaluation clinique intermédiaire est raisonnablement susceptible de prédire un bénéfice clinique. Le risque principal d'une telle approche est la possibilité que les patients soient exposés à un médicament qui ne démontrera finalement pas qu'il apporte un bénéfice clinique réel. En outre, il y a généralement moins d'essais cliniques, plus petits ou plus courts que ce qui est généralement réalisé pour un médicament faisant l'objet d'une approbation traditionnelle. Ce qui peut signifier qu'il y a moins d'informations générées sur la survenue d'événements indésirables rares ou retardés. L'incertitude quant à savoir si le bénéfice clinique sera vérifié et la possibilité de risques non découverts sont les principales raisons pour lesquelles l'approbation accélérée est réservée aux médicaments destinés à traiter une affection grave et qui semblent offrir un avantage significatif par rapport aux traitements disponibles.

Comme les autres programmes et comme mentionné ci-dessus le médicament doit être destiné à **traiter une maladie grave** et présenter un **avantage significatif par rapport aux traitements disponibles**. En effet, la FDA doit dans son évaluation prendre en compte la disponibilité ou le manque de traitement existant. La section 506 c) de la FD&C Act modifiée clarifie la flexibilité de la FDA compte tenu du programme d'approbation accélérée. Par exemple, un nouveau traitement avec une efficacité comparable au traitement existant, mais avec un mécanisme d'action différent, peut avoir une valeur clinique ajoutée dans un contexte de maladie dans lequel un nombre important de patients pourrait répondre différemment au nouveau traitement.

Le médicament doit aussi démontrer un effet sur **un critère de substitution** qui est raisonnablement susceptible de prédire un bénéfice clinique ou sur un **critère d'évaluation clinique intermédiaire**.

## *ii. Critères d'évaluation d'une approbation accélérée*

Les deux types de critères d'évaluation qui sont utilisés dans le cadre de l'approbation accélérée sont: (1) un critère de substitution considéré comme raisonnablement susceptible de prédire un bénéfice clinique et (2) un critère clinique intermédiaire pouvant être mesuré avant l'IMM qui est raisonnablement susceptible de prédire un effet sur l'IMM ou un autre avantage clinique. Les études qui démontrent l'effet d'un médicament sur un critère clinique de substitution ou intermédiaire doivent être adéquates et bien contrôlées, comme requis par les exigences réglementaires.

Un critère d'évaluation clinique est une caractéristique ou une variable qui mesure directement l'effet thérapeutique d'un médicament, un effet sur la façon dont un patient se sent (par exemple, soulagement des symptômes), fonctionne (par exemple, mobilité améliorée) ou survit. Un bénéfice clinique est un effet thérapeutique positif qui est cliniquement significatif dans le contexte d'une maladie donnée.

Comme vu précédemment un bénéfice clinique doit être mis en balance avec les risques d'un traitement afin de déterminer s'il existe un bénéfice global pour les patients, c'est-à-dire un rapport B/R positif.

### Paramètres de substitution

Aux fins d'une approbation accélérée, un paramètre de substitution est **un marqueur**, tel qu'un résultat de laboratoire, une image radiographique, un signe physique ou une autre mesure, qui est censé prédire un bénéfice clinique, mais n'est pas en soi une mesure du bénéfice clinique.

En fonction des données présentées pour soutenir la capacité d'un marqueur à prédire un bénéfice clinique, le marqueur peut être un paramètre de substitution connu pour prédire le bénéfice clinique (un paramètre de substitution validé qui peut être utilisé pour l'approbation traditionnelle) ou un paramètre de substitution qui est raisonnablement susceptible de prédire le bénéfice clinique escompté d'un médicament (et qui peut donc être utilisé pour obtenir une approbation accélérée).

Voici des exemples de paramètres de substitution que la FDA a utilisés pour accepter l'approbation accélérée :

- Il a été démontré que la suppression prolongée de la charge virale du VIH dans le plasma réduisait la morbidité et la mortalité associées à l'infection par le VIH et a servi de base à l'approbation traditionnelle. La suppression à court terme de la charge virale a été utilisée dans le passé comme substitut pour soutenir l'approbation accélérée, car elle était considérée comme raisonnablement susceptible de prédire un effet sur la morbidité ou la mortalité. Les données démontrent maintenant que la suppression à court terme de la charge virale peut justifier une approbation « standard », dans certaines circonstances.
- L'élimination des bactéries de la circulation sanguine comme en témoigne une mesure en laboratoire des bactéries dans le sang a été considérée comme raisonnablement susceptible de prédire la résolution clinique de l'infection.
- Les résultats du traitement de suivi de 6 mois (c'est-à-dire le statut de la culture des expectorations et le taux de rechute de l'infection) ont été considérés comme raisonnablement susceptibles de prédire la résolution de la tuberculose pulmonaire.
- La diminution des réserves de fer chez les patients présentant une surcharge en fer causée par la thalassémie a été considérée comme raisonnablement susceptible de prédire une diminution des événements indésirables liés aux transfusions provoquées par une surcharge en fer dans le corps.
- Les preuves radiographiques du rétrécissement de la tumeur dans certains types de cancer ont été considérées comme raisonnablement susceptibles de prédire une amélioration de la survie globale.

#### Paramètres cliniques intermédiaires

Aux fins de l'approbation accélérée, un paramètre clinique intermédiaire est une mesure d'un effet thérapeutique qui peut être mesuré avant un effet sur l'IMM et qui est considéré comme raisonnablement susceptible de prédire l'effet du médicament sur l'IMM ou un autre bénéfice clinique. Bien que la FDA ait une expérience limitée des approbations accélérées basées sur des paramètres cliniques intermédiaires, la FDA estime que les paramètres cliniques intermédiaires pourraient généralement être utilisés pour soutenir l'approbation accélérée dans des situations telles que :

- Une étude démontre un bénéfice clinique à relativement court terme dans un contexte de maladie chronique dans lequel l'évaluation de la durabilité du bénéfice clinique est essentielle pour l'approbation traditionnelle, mais le bénéfice à court terme est considéré comme raisonnablement susceptible de prédire le bénéfice à long terme.
- Un critère d'évaluation clinique démontre un bénéfice clinique qui est raisonnablement susceptible de prédire un effet sur l'IMM dans un contexte de maladie dans lequel il est essentiel de confirmer l'effet sur l'IMM (par exemple, parce que le traitement disponible a établi des effets sur l'IMM).

Voici des exemples de cas dans lesquels la FDA a utilisé un critère d'évaluation clinique intermédiaire pour soutenir l'approbation accélérée :

- Un traitement de la sclérose en plaques a été approuvé sur la base d'un effet thérapeutique important sur le taux de rechute pendant environ 13 mois de traitement, mais où il y avait une incertitude sur la durabilité de l'effet observé. Dans le cadre d'une approbation accélérée, le promoteur était tenu de poursuivre les essais existants dans la période post-commercialisation pour confirmer la durabilité de l'effet observé à 2 ans.
- Un traitement pour le travail prématuré a été approuvé sur la base d'une démonstration de retard dans l'accouchement. Dans le cadre d'une approbation accélérée, le promoteur était tenu de mener des études post-commercialisation pour démontrer l'amélioration des résultats postnataux à long terme.

La FDA n'accorde pas d'approbation accélérée aux produits qui répondent aux exigences d'une d'approbation traditionnelle. Les promoteurs qui envisagent un programme de développement pour une approbation accélérée basée sur un critère d'évaluation clinique intermédiaire sont encouragés à discuter de leur programme de développement avec la division d'examen concernée au début du développement du médicament.

On remarque que l'utilisation de paramètres cliniques de substitution ou intermédiaires peut faire gagner un temps précieux dans le processus d'approbation des médicaments. Par exemple, dans le cas des cancers, étudier le rétrécissement de la tumeur, qui peut se produire bien plus tôt, évite d'avoir à attendre de savoir si les patients ont réellement vécu plus longtemps. Cependant, dans ce cas, la société pharmaceutique devra mener des études post-autorisation pour confirmer que le rétrécissement de la tumeur prédit bien le fait que les patients vivent plus longtemps. Ces études sont appelées essais de confirmation de phase 4.

*iii. Conditions à respecter pour un médicament ayant obtenu une AMM selon une évaluation accélérée*

Pour les médicaments bénéficiant d'une approbation accélérée, des **essais de confirmation après commercialisation** sont nécessaires pour vérifier et décrire l'effet escompté sur l'IMM ou tout autre bénéfice clinique.

Ces essais post-commercialisation destinés à vérifier le bénéfice clinique doivent être menés rapidement pour faciliter la détermination, dès que possible, du bien-fondé clinique. Un accord entre la FDA et le promoteur sur la conception et la conduite des essais est nécessaire.

En général, l'essai de confirmation évalue un critère d'évaluation clinique qui mesure directement le bénéfice clinique. De plus, la population des essais de confirmation est généralement la même population que celle étudiée pour soutenir l'approbation accélérée, cependant dans certains cas, cet essai peut être mené dans une population différente mais capable de vérifier le bénéfice clinique prévu. C'est souvent le cas en oncologie où, après l'approbation accélérée d'un médicament pour une maladie à un stade avancé, l'essai de confirmation est conduit à un stade plus précoce.

Lorsque les essais de confirmation vérifient le bénéfice clinique, la FDA met généralement fin à l'exigence.

Il est important de noter que la FDA peut retirer l'AMM d'un médicament approuvé dans le cadre de la procédure d'approbation accélérée si :

- Un essai requis pour vérifier le bénéfice clinique prévu du produit ne parvient pas à vérifier ce bénéfice.
- Des données démontrent que le produit ne s'est pas révélé sûr ou efficace dans les conditions d'utilisation.
- Le demandeur ne conduit aucun essai post-autorisation requis sur le médicament dans un délai raisonnable.
- Le demandeur diffuse du matériel promotionnel faux ou trompeur concernant le produit.

Cette demande de retrait peut également émaner du titulaire.

On remarque que la voie d'approbation accélérée a été utilisée principalement dans les contextes où l'évolution de la maladie est longue et où une période de temps prolongée est nécessaire pour mesurer le bénéfice clinique attendu d'un médicament.

## Conclusion

La mise à disposition d'un médicament aux patients peut prendre un certain nombre d'années, tandis que certaines pathologies nécessitent une prise en charge rapide ; la crise sanitaire que nous connaissons actuellement avec la COVID-19 l'illustrant bien. En effet, avant de mettre à disposition un médicament, il est obligatoire de s'assurer de sa sécurité, de son efficacité et de sa qualité. Pour garantir cela, de nombreuses études sont réalisées, permettant de générer des données qui seront par la suite évaluées par l'autorité compétente en vue de la délivrance de l'AMM.

Afin de répondre à ce besoin de prise en charge rapide des patients, des AMMs « spéciales » (délai d'évaluation plus court, exigences plus faibles en termes de données cliniques) et des dispositifs d'accès précoce ont été créés dans de nombreuses régions du monde (Europe, USA, Canada, Japon, Brésil, Australie etc.) [156] [157] [158] [159] [160] [161].

Pour ces régions, l'accès précoce est en effet devenu une préoccupation majeure pour les différents acteurs du système de santé : patients, professionnels de santé, industries pharmaceutiques développant ces traitements, autorités compétentes, mais également « payeurs ».

Il est important de noter que même si la réglementation européenne prévoit les dispositifs d'accès précoces, tous les pays européens ne les ont pas forcément déclinés au niveau national.

Ces dispositifs apportent de nombreux avantages aux patients et incitent les entreprises à développer des traitements innovants.

Il est légitime de se demander si des problèmes de sécurité graves non détectés au moment de l'évaluation pourraient apparaître en mettant à la disposition des patients des traitements :

- à un stade précoce du développement,
- évalués par une procédure accélérée,
- pour lesquels des données cliniques sont encore attendues (CMA) ou ne pourront jamais être générées (AMM sous circonstances exceptionnelles) ou
- pour lesquels il existe parfois des limites méthodologiques dans la conduction des ECs (essais de phase I et II majoritaires, non randomisés, absence de comparateur, critère de jugement principal etc.).[162]

Des chercheurs ont mis en évidence que les produits approuvés sur la base de données plus limitées sont plus à risque de modifications ultérieures de leur profil d'efficacité ou de sécurité. [163] C'est par exemple le cas pour le Ponatinib (Iclusig®) approuvé par la FDA selon un programme de disponibilité accélérée en décembre 2012, et qui a vu son AMM suspendue un an plus tard, en raison de données émergentes indiquant des taux de thrombose artérielle et veineuse plus élevés que ceux documentés précédemment. La suspension a été levée quelques mois plus tard après une restriction de l'indication à une certaine population de patients, une

révision de l'information produit (ajout de l'effet indésirable) et une invitation à mener des études post-commercialisation évaluant la dose, l'efficacité et la sécurité.[164]

Une étude Américaine a démontré que les médicaments approuvés par la FDA par le biais d'un programme de disponibilité accélérée présentent un pourcentage de changement de l'information produit plus élevé que ceux évalués par un processus « standard » (médicaments de la même classe thérapeutique qui ont été approuvés dans les trois ans d'intervalle). Les deux rubriques les plus concernées par ces changements sont les rubriques “mises en garde” et “contre-indications”, dont le taux de modifications est presque deux fois plus élevé (48%) chez les produits approuvés par le biais d'un tel programme. [165]

D'autre part, des chercheurs ont mis en évidence l'augmentation du nombre d'AMM délivrée selon un programme de disponibilité accélérée mais également le fait que ces dispositifs concernent de plus en plus des médicaments non innovants.[163]

S'agissant des CMAs autorisées par la CE, une question peut se poser : comment le respect des obligations spécifiques peut contribuer à combler le manque de connaissance au moment de l'approbation, du fait de la conception des études (principalement de phase II, ouvert et avec des comparateurs inappropriés)? [166]

Ces inquiétudes sont exacerbées par la complexité à réaliser des essais après l'approbation de l'AMM. De plus, les engagements post-commercialisation demandés par les autorités ne sont souvent pas terminés à temps et ne donnent pas toujours les résultats attendus.

En effet, une étude publiée dans un journal britannique a démontré que si la plupart des études post-commercialisation attachées à une CMA ont été terminées, la moitié l'a été avec un retard considérable. [167] Les causes évoquées pour ces retards sont notamment la lenteur du recrutement ou les difficultés d'activation des sites d'investigation. [166]

En janvier 2019, les résultats d'une étude post commercialisation de l'Olaratumab (Lartruvo®) dont l'objectif était de vérifier le bénéfice clinique, obligation spécifique de la CMA, n'ont pas montré de différence d'efficacité entre les schémas thérapeutiques étudiés. Il s'agit de la première CMA à ne pas avoir confirmé que le rapport bénéfice/risque restait positif, c'est pourquoi la CMA a été révoquée par l'EMA en juillet 2019.[168] [169]

Au vu de ces cas récents, les régulateurs remettront-ils en question ces dispositifs ou au contraire ces derniers seront-ils encore plus encadrés ?



## Bibliographie

- [1] *Code de la santé publique - Article L5121-8*, vol. L5121-8. .
- [2] *Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)*, vol. 136. 2004.
- [3] « Quelles sont les étapes de la vie d'un médicament ? » <https://www.leem.org/sites/default/files/100questions-Fiche-1.pdf>.
- [4] « LES ENTREPRISES DU MÉDICAMENT EN FRANCE-BILAN ÉCONOMIQUE-ÉDITION 2016 ». Consulté le: juin 30, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.leem.org/sites/default/files/13940\\_LEEM\\_2015\\_HDsrc.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/13940_LEEM_2015_HDsrc.pdf).
- [5] « EFPIA patients W.A.I.T. indicator 2019 survey ». Consulté le: sept. 22, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/media/554526/patients-wait-indicator-2019.pdf>.
- [6] « Le brevet et la marque, deux précieux sésames ». <https://www.leem.org/le-brevet-et-la-marque-deux-precieux-sesames> (consulté le juin 30, 2020).
- [7] Dr David Braunstein, « Cours sur le développement du médicament ». oct. 18, 2016.
- [8] *Code de la santé publique - Article L1121-1*, vol. L1121-1. .
- [9] « DECLARATION D'HELSINKI Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains ». Consulté le: juin 30, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ch-niort.fr/sites/default/files/11.%20P%C3%B4le%20administratif%2C%20logistique%20et%20technique/Recherche%20clinique/helsinki.pdf>.
- [10] M. Vanseymortier, J. Thery, et N. Penel, « Évolution du cadre réglementaire de la recherche clinique », *Bulletin du Cancer*, vol. 106, n° 4, p. 389-394, avr. 2019, doi: 10.1016/j.bulcan.2019.01.016.
- [11] « Avis au promoteur d'essai clinique de médicament ». Consulté le: juill. 02, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/90105aa64b104e53265ce9ef6ca25da3.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/90105aa64b104e53265ce9ef6ca25da3.pdf).
- [12] « Dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (Fast Track) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Dispositif-accelere-d-autorisation-d-essais-cliniques-Fast-Track/\(offset\)/11](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Dispositif-accelere-d-autorisation-d-essais-cliniques-Fast-Track/(offset)/11) (consulté le oct. 03, 2020).
- [13] « Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la phase pilote de l'ANSM et au CPP.pdf ». .
- [14] *Code de la santé publique - Article L1121-4*, vol. L1121-4. .
- [15] « Quel est le rôle de la recherche clinique ? » <https://www.leem.org/100-questions/quel-est-le-role-de-la-recherche-clinique> (consulté le nov. 04, 2020).
- [16] « ICH Official web site : ICH ». <https://www.ich.org/> (consulté le févr. 01, 2020).
- [17] « Common technical document », *European Medicines Agency*. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/common-technical-document> (consulté le févr. 01, 2020).
- [18] « ich-m-4-common-technical-document-registration-pharmaceuticals-human-use-organisation-ctd-step-5\_en.pdf ». .
- [19] « ICH Official web site : ICH-CTD ». <https://www.ich.org/page/ctd> (consulté le févr. 01, 2020).

- [20] « Annex 2 to the HMA eSubmission Roadmap: Implementation of mandatory use of eCTD format for regulatory submissions ». Consulté le: févr. 01, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/Annex%202%20on%20eCTD%20v3.2.2\\_adopted%20October%202019.pdf](http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/Annex%202%20on%20eCTD%20v3.2.2_adopted%20October%202019.pdf).
- [21] « EMEA IMPLEMENTATION OF ELECTRONIC-ONLY SUBMISSIONS AND MANDATORY eCTD SUBMISSIONS IN THE CENTRALISED PROCEDURE: STATEMENT OF INTENT RELATING TO NON-eCTD SUBMISSIONS ». Consulté le: juill. 22, 2018. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004099.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004099.pdf).
- [22] « Triangle du CTD ». Consulté le: sept. 19, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-05/CTD\\_triangle.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-05/CTD_triangle.pdf).
- [23] « International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use-Quality overall summary of module 2-Module 3: Quality ». doi: 10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897.
- [24] « International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use-Organisation of Module 4 ». doi: 10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897.
- [25] « International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use ». doi: 10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897.
- [26] « Comment se décide une autorisation de mise sur le marché (AMM)? » <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm> (consulté le nov. 19, 2019).
- [27] « Optimisation des délais d'instruction d'une demande d'AMM soumise en procédure nationale ». 2019.
- [28] *Code de la santé publique - Article R5121-50*, vol. R5121-50. .
- [29] *Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments*, vol. 214. 1993.
- [30] « History of EMA », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema> (consulté le nov. 23, 2019).
- [31] « What we do », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do> (consulté le nov. 23, 2019).
- [32] « Authorisation of medicines », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines> (consulté le nov. 23, 2019).
- [33] « CHMP Meetings », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-meetings> (consulté le nov. 23, 2019).
- [34] « CHMP members », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/members> (consulté le nov. 23, 2019).
- [35] « Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP) », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp> (consulté le nov. 23, 2019).
- [36] *Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*. .

- [37] « Heads of Medicines Agencies: CMDh ». <https://www.hma.eu/cmdh.html> (consulté le nov. 27, 2019).
- [38] « Heads of Medicines Agencies: CMDh Composition ». <https://www.hma.eu/352.html> (consulté le nov. 27, 2019).
- [39] « Presentation of the centralised procedure at the european medicines agency ». Consulté le: nov. 27, 2019. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf).
- [40] *DIRECTIVE 2004/27/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. .*
- [41] *Décret n° 2007-1932 du 26 décembre 2007 relatif à la procédure de reconnaissance mutuelle et à la procédure décentralisée d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires). 2007.*
- [42] « CMDh-RECOMMENDATIONS ON MULTIPLE/DUPLICATE APPLICATIONS IN MUTUAL RECOGNITION AND DECENTRALISED PROCEDURES ». Consulté le: déc. 07, 2019. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Application\\_for\\_MA/CMDh\\_071\\_1999\\_Rev04\\_2016\\_05\\_clean.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_071_1999_Rev04_2016_05_clean.pdf).
- [43] « CMDh\_Validation of MR/Repeat use/DC procedures\_Procedural advice ». Consulté le: déc. 14, 2019. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Application\\_for\\_MA/CMDh\\_401\\_2019\\_Rev0\\_2019\\_06\\_Validation\\_of\\_MRRepeat\\_use\\_DC\\_procedures.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_401_2019_Rev0_2019_06_Validation_of_MRRepeat_use_DC_procedures.pdf).
- [44] « CMS Validation Checklist for Human Medicinal Products in MRP ». .
- [45] « Flow chart for the Mutual Recognition (MRP) and Repeat use procedures (RUP) ». Consulté le: oct. 04, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Application\\_for\\_MA/MRP\\_RUP/CMDh\\_081\\_2007\\_Rev.3\\_2020\\_02\\_clean.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/MRP_RUP/CMDh_081_2007_Rev.3_2020_02_clean.pdf).
- [46] « Flow chart of the Decentralised Procedure ». Consulté le: oct. 04, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/procedural\\_guidance/Application\\_for\\_MA/DCP/5\\_-\\_CMDh\\_080\\_2005\\_Rev4\\_2020\\_06\\_clean\\_DCP\\_Flow\\_chart.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/DCP/5_-_CMDh_080_2005_Rev4_2020_06_clean_DCP_Flow_chart.pdf).
- [47] « Procédures d'Autorisations de mise sur le marché ». Consulté le: sept. 20, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/amm-assises-Lechat.pdf>.
- [48] « Le système des ATU en France - TRT-5 », *studylibfr.com*. <https://studylibfr.com/doc/1088858/le-système-des-atu-en-france---trt-5> (consulté le août 25, 2020).
- [49] « RÈGLEMENT (CE) No 507/2006 DE LA COMMISSION du 29 mars 2006 ». Consulté le: mars 07, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R0507&from=FR>.
- [50] « Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation ». Consulté le: mars 07, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf).
- [51] « Volume 2A Chap 1 Notice to applicant.pdf ». .

- [52] « EPAR ervebo ». Consulté le: sept. 14, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ervebo-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ervebo-epar-medicine-overview_fr.pdf).
- [53] « Annual reports and work programmes », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/annual-reports-work-programmes> (consulté le août 13, 2020).
- [54] « Annual report 2019-EMA », 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2019-annual-report-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2019-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf).
- [55] « European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedur ». Consulté le: mars 23, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en-0.pdf).
- [56] « Résumé EPAR à l'intention du public-scenesse ». Consulté le: mars 19, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/scenesse-epar-summary-public\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/scenesse-epar-summary-public_fr.pdf).
- [57] « Résumé EPAR à l'intention du public-qarziba ». Consulté le: mars 19, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/qarziba-epar-summary-public\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/qarziba-epar-summary-public_fr.pdf).
- [58] « Pre-authorisation guidance », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance> (consulté le sept. 20, 2020).
- [59] « Accelerated assessment », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment> (consulté le sept. 20, 2020).
- [60] « Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004 ». [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-procedure-accelerated/2004\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-procedure-accelerated/2004_en.pdf).
- [61] *Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0249 du 26/10/1965 (page 9457).* .
- [62] « Circulaire DPHM 651 du 1 juillet 1982 relative au médicament à l'hôpital, aux conditions d'achat et de dispensation; situations particulières - APHP DAJ ». <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dphm-651-du-1-juillet-1982-relative-au-medicament-a-lhopital-aux-conditions-dachat-et-de-dispensation-situations-particulieres/> (consulté le juill. 07, 2020).
- [63] Q. de Launet, A. Brouard, et C. Doreau, « Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France », *pharm*, vol. 92, n° 341, p. 47-54, 2004, doi: 10.3406/pharm.2004.5596.
- [64] *Code de la santé publique - Article R5126*, vol. R5126. .
- [65] *Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0226 du 29/09/1990 (page 11868).* .
- [66] *Directive Européenne n°89-341 du 3 mai 1989 NO 89341 MODIFIANT LES DIRECTIVES 6565 CEE,75318 CEE,75319 CEE CONCERNANT LE RAPPROCHEMENT DES DISPOSITIONS LEGISLATIVES,REGLEMENTAIRES ET ADMINISTRATIVES RELATIVES AUX SPECIALITES PHARMACEUTIQUES.* .
- [67] *Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0288 du 11/12/1992 (page 16891).* .

- [68] *Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0159 du 10/07/1994 (page 09982).* .
- [69] *LOI no 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire.* 1996.
- [70] *Décret no 98-578 du 9 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 (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat).* 1998.
- [71] *Code de la santé publique - Article L5121-12 | Legifrance*, vol. L5121-12. .
- [72] « Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1#paragraph\\_69509](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1#paragraph_69509) (consulté le avr. 26, 2020).
- [73] « Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce ». [http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569\\_mono.html](http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569_mono.html) (consulté le juill. 15, 2020).
- [74] *LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.* 2011.
- [75] « e-saturne : demande d'ATU nominative - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/e-saturne-demande-d-ATU-nominative/(offset)/2) (consulté le avr. 20, 2020).
- [76] « Note d'information n° DGOS/PF4/2019/31 du 07 février 2019 relative à la dématérialisation des demandes d'autorisation temporaire d'utilisation nominative - APHP DAJ ». <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/note-dinformation-n-dgos-pf4-2019-31-du-07-fevrier-2019-relative-a-la-dematerialisation-des-demandes-dautorisation-temporaire-dutilisation-nominative/> (consulté le avr. 20, 2020).
- [77] « Prescription et délivrance d'une ATU nominative : nouvelle modalité de demande par voie électronique ». .
- [78] *Code de la santé publique - Article R5121-69*, vol. R5121-69. .
- [79] *Code de la santé publique - Article R5121-71*, vol. R5121-71. .
- [80] « Bonnes pratiques de demandes d'ATUn ». Consulté le: oct. 04, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://fimarad.org/wp-content/uploads/2018/09/bonnes-pratiques-de-demandes-d-ATUn.pdf>.
- [81] *Code de la santé publique - Article R5121-68*, vol. R5121-68. .
- [82] *Code de la santé publique - Article R5121-71-1*, vol. R5121-71-1. .
- [83] *Code de la santé publique - Article R5121-73*, vol. R5121-73. .
- [84] *Code de la santé publique - Article R5121-70*, vol. R5121-70. .
- [85] *Code de la santé publique - Article R5121-73-1*, vol. R5121-73-1. .
- [86] *Code de la santé publique - Article R5121-73-2*, vol. R5121-73-2. .
- [87] *Code de la santé publique - Article R5121-73-3*, vol. R5121-73-3. .
- [88] *Code de la santé publique - Article R5121-77*, vol. R5121-77. .
- [89] *Code de la santé publique - Article R5121-71-2*, vol. R5121-71-2. .
- [90] « ANSM - Rapport d'Activité 2018 ». [https://www.ansm.dialogues.fr/#ra\\_2018\\_cc2017\\_V9/page/94-95](https://www.ansm.dialogues.fr/#ra_2018_cc2017_V9/page/94-95) (consulté le sept. 21, 2020).
- [91] « COVID-19 : octroi d'une ATU de cohorte pour le médicament remdesivir, afin que les patients puissent continuer à en bénéficier en France - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/COVID-19->

octroi-d-une-ATU-de-cohorte-pour-le-medicament-remdesivir-afin-que-les-patients-puissent-continuer-a-en-beneficier-en-France-Point-d-information (consulté le sept. 21, 2020).

- [92] *Code de la santé publique - Article R5121-76*, vol. R5121-76. .
- [93] « Avis aux demandeurs-Autorisation Temporaire d'Utilisation ». .
- [94] *LOI n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019*. 2018.
- [95] *Décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé*. 2019.
- [96] *Arrêté du 11 octobre 2019 pris pour l'application du décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé - Article 1*. .
- [97] C. Le Jeunne *et al.*, « Prescriptions hors-AMM : comment en pratique les identifier, les encadrer, informer et les suivre ? », *Thérapies*, vol. 68, n° 4, p. 225-231, juill. 2013, doi: 10.2515/therapie/2013039.
- [98] *Code de la santé publique - Article R5121-76-1*, vol. R5121-76-1. .
- [99] *Code de la santé publique - Article L5121-12-1*, vol. L5121-12-1. .
- [100] *Code de la santé publique - Article R5121-76-4*, vol. R5121-76-4. .
- [101] *Code de la santé publique - Article R5121-76-5*, vol. R5121-76-5. .
- [102] *Code de la santé publique - Article R5121-76-6*, vol. R5121-76-6. .
- [103] « R&D Briefing 77 (2020) New drug approvals in six major authorities 2010 2019-Focus on Facilitated Regulatory Pathways and Internationalisation-Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS)-London ». Consulté le: juill. 22, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://cirsci.org/wp-content/uploads/2020/06/CIRS-RD-Briefing-77-6-agencies.pdf>.
- [104] « Compassionate use », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use> (consulté le juill. 24, 2020).
- [105] G. Balasubramanian, S. Morampudi, P. Chhabra, A. Gowda, et B. Zomorodi, « An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states », p. 11.
- [106] « The supply of unlicensed medicinal products ("specials") MHRA ». Consulté le: juill. 22, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/373505/The\\_supply\\_of\\_unlicensed\\_medicinal\\_products\\_\\_specials\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/373505/The_supply_of_unlicensed_medicinal_products__specials_.pdf).
- [107] « The Human Medicines Regulations 2012 ». <https://www.legislation.gov.uk/ukxi/2012/1916/regulation/167> (consulté le juill. 22, 2020).
- [108] « Medicinal Products Act (Arzneimittelgesetz – AMG) ». [http://www.gesetze-im-internet.de/englisch\\_amg/englisch\\_amg.html](http://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html) (consulté le juill. 22, 2020).
- [109] « Ordinance on Medicinal Products for Compassionate Use ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/Drugs/licensing/clinicalTrials/compUse/AMHV\\_en.pdf?jsessionid=75129DAF3BCE881821F2A2A0C5707F96.1\\_cid506?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/Drugs/licensing/clinicalTrials/compUse/AMHV_en.pdf?jsessionid=75129DAF3BCE881821F2A2A0C5707F96.1_cid506?__blob=publicationFile&v=3).
- [110] « Guideline for Notification of a Compassionate Use Programme in Accordance with the Ordinance on Medicinal Products for Compassionate Use ». Consulté le: juill. 24, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/Drugs/licensing/clinicalTrials/compUse/Guideline\\_for\\_Notification.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/Drugs/licensing/clinicalTrials/compUse/Guideline_for_Notification.pdf?__blob=publicationFile&v=3).
- [111] « Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. », p. 10.
- [112] « Compassionate use program-Heads of Medicines Agencies ». .

- [113] « Guideline on Compassionate use of Medicinal Products ». 2007.
- [114] « Questions and answers on the compassionate use of medicines in the European Union.pdf ». .
- [115] « Déclaration sur la deuxième réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international (2005) concernant la flambée de nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) ». [https://www.who.int/fr/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/fr/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (consulté le juill. 28, 2020).
- [116] « EMA provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID-19 », *European Medicines Agency*, avr. 03, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-provides-recommendations-compassionate-use-remdesivir-covid-19> (consulté le sept. 22, 2020).
- [117] « Summary on compassionate use-Remdesivir Gilead ». .
- [118] « EMA recommends expanding remdesivir compassionate use to patients not on mechanical ventilation », *European Medicines Agency*, mai 11, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-expanding-remdesivir-compassionate-use-patients-not-mechanical-ventilation> (consulté le juill. 25, 2020).
- [119] « Annual report european medicines agency 2010 ». Consulté le: juill. 30, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/annual-report-european-medicines-agency-2010\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/annual-report-european-medicines-agency-2010_en.pdf).
- [120] « Annual report european medicines agency 2013 ». Consulté le: juill. 30, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/annual-report-european-medicines-agency-2013\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/annual-report-european-medicines-agency-2013_en.pdf).
- [121] « European Medicines Agency advises on compassionate use of a new combination therapy for chronic hepatitis C », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-advises-compassionate-use-new-combination-therapy-chronic-hepatitis-c> (consulté le juill. 30, 2020).
- [122] « Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted addressed to member state-Remdesivir Gilead ». Consulté le: oct. 03, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted-conditions-safety-monitoring-addressed\\_en-2.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted-conditions-safety-monitoring-addressed_en-2.pdf).
- [123] « Medicinal products human use-monthly figures-january-2010 ». Consulté le: juill. 30, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/medicinal-products-human-use-monthly-figures-january-2010\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/medicinal-products-human-use-monthly-figures-january-2010_en.pdf).
- [124] « Medicinal products human use-monthly figures-december 2014 ». Consulté le: juill. 30, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/medicinal-products-human-use-monthly-figures-december-2014\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/medicinal-products-human-use-monthly-figures-december-2014_en.pdf).
- [125] « Medicinal products human use-monthly figures-december 2017 ». Consulté le: juill. 30, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/medicinal-products-human-use-monthly-figures-december-2017\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/medicinal-products-human-use-monthly-figures-december-2017_en.pdf).
- [126] « Medicinal products human use-monthly figures-june-2020 ». Consulté le: juill. 30, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/medicinal-products-human-use-monthly-figures-june-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/medicinal-products-human-use-monthly-figures-june-2020_en.pdf).
- [127] « Public statement-IV zanamivir-Closure of compassionate use programme in the European Union ». Consulté le: août 03, 2020. [En ligne]. Disponible sur:

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-iv-zanamivir-closure-compassionate-use-programme-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-iv-zanamivir-closure-compassionate-use-programme-european-union_en.pdf).
- [128] « Public statement-Tamiflu IV-Closure of compassionate use programme in the european union ». Consulté le: août 03, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-tamiflu-iv-closure-compassionate-use-programme-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-tamiflu-iv-closure-compassionate-use-programme-european-union_en.pdf).
- [129] « European Medicines Agency Guidance for Applicants seeking access to PRIME scheme ». Consulté le: août 08, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-access-prime-scheme\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-access-prime-scheme_en.pdf).
- [130] « Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRIORity MEDicines (PRIME) ». Consulté le: août 08, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/enhanced-early-dialogue-facilitate-accelerated-assessment-priority-medicines-prime\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/enhanced-early-dialogue-facilitate-accelerated-assessment-priority-medicines-prime_en.pdf).
- [131] M. Holleyman, « e-DOI, Eudralink and Conference services support ».
- [132] « Presentation overview of one year-experience of PRIME eligibility assessment ». Consulté le: août 08, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-overview-one-year-experience-prime-eligibility-assessment-robert-hemmings\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-overview-one-year-experience-prime-eligibility-assessment-robert-hemmings_en.pdf).
- [133] « Annual report European medicines agency 2017 ». Consulté le: août 13, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2017-annual-report-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2017-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf).
- [134] « Expanded Access | Information for Physicians », *FDA*, nov. 12, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/expanded-access/expanded-access-information-physicians> (consulté le août 28, 2020).
- [135] « PUBLIC LAW 105–115—NOV. 21, 1997FOOD AND DRUG ADMINISTRATION MODERIZATION ACT OF 1997 ». Consulté le: août 27, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.congress.gov/105/plaws/publ115/PLAW-105publ115.pdf>.
- [136] « 21 CFR § 312.305 Requirements for all expanded access uses », *eCFR*. <https://ecfr.io/Title-21/Section-312.305> (consulté le août 28, 2020).
- [137] « For Companies and Sponsors | Expanded Access Navigator ». <https://navigator.reaganudall.org/companies-and-sponsors#elements-ea-policy> (consulté le août 28, 2020).
- [138] « Expanded Access | Information for Industry », *FDA*, nov. 12, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/expanded-access/expanded-access-information-industry> (consulté le août 28, 2020).
- [139] « Expanded Access | Information for Patients », *FDA*, déc. 20, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/expanded-access/expanded-access-information-patients> (consulté le août 28, 2020).
- [140] « Expanded Access Categories for Drugs (Including Biologics) », *FDA*, avr. 25, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/expanded-access/expanded-access-categories-drugs-including-biologics> (consulté le août 29, 2020).
- [141] « 21 CFR § 312.310 Individual patients, including for emergency use », *eCFR*. <https://ecfr.io/Title-21/Section-312.310> (consulté le août 29, 2020).
- [142] « 21 CFR § 56.104 Exemptions from IRB requirement », *eCFR*. <https://ecfr.io/Title-21/Section-56.104> (consulté le août 29, 2020).
- [143] « 21 CFR § 312.315 Intermediate-size patient populations », *eCFR*. <https://ecfr.io/Title-21/Section-312.315> (consulté le août 29, 2020).



- [144] « Expanded Access | How to Submit a Request (Forms) », *FDA*, déc. 02, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/expanded-access/expanded-access-how-submit-request-forms> (consulté le août 31, 2020).
- [145] « 21 CFR § 312.320 Treatment IND or treatment protocol », *eCFR*. <https://ecfr.io/Title-21/Section-312.320> (consulté le août 29, 2020).
- [146] « Expanded Access Program Report », 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/119971/download>.
- [147] « Expanded Access Studies - List Results - ClinicalTrials.gov ». [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=&type=Expn&rslt=&age\\_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd\\_s=&strd\\_e=&prcd\\_s=&prcd\\_e=&sfpd\\_s=&sfpd\\_e=&rfpd\\_s=&rfpd\\_e=&lupd\\_s=&lupd\\_e=&sort=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=&type=Expn&rslt=&age_v=&gndr=&intr=&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=) (consulté le août 31, 2020).
- [148] « Experimental Expanded Access Treatment With Convalescent Plasma for the Treatment of Patients With COVID-19 », juin 20, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04445207> (consulté le août 30, 2020).
- [149] « Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics ». .
- [150] « Food and Drug Administration, Interim Rule, Investigational New Drug, Antibiotic, and Biological Drug Product Regulations; Procedures for Drugs Intended to Treat Life-Threatening and Severely Debilitating Illnesses (53 FR 41516, October 21, 1988) ». Consulté le: sept. 04, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/71861/download>.
- [151] « Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review », *FDA*, juin 15, 2019. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review> (consulté le sept. 25, 2020).
- [152] « Fast Track », *FDA*, mars 11, 2018. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track> (consulté le sept. 05, 2020).
- [153] « Priority Review », *FDA*, mars 11, 2018. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review> (consulté le sept. 06, 2020).
- [154] « Breakthrough Therapy », *FDA*, mars 11, 2018. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy> (consulté le sept. 06, 2020).
- [155] « Accelerated Approval », *FDA*, mars 11, 2018. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval> (consulté le sept. 25, 2020).
- [156] H. Canada, « Access to Drugs in Exceptional Circumstances », *aem*, juin 28, 2017. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/access-drugs-exceptional-circumstances.html> (consulté le nov. 07, 2020).
- [157] H. Canada, « Health Canada's special access programs: Overview », *aem*, juill. 26, 2004. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/special-access.html#a1> (consulté le nov. 07, 2020).
- [158] Y. Fujiwara *et al.*, « Efficacy and safety of osimertinib in a Japanese compassionate use program », *Jpn J Clin Oncol*, vol. 47, n° 7, p. 625-629, juill. 2017, doi: 10.1093/jjco/hyx050.
- [159] *RESOLUTION NO. 38 OF AUGUST 12, 2013 Approves the regulation for the expanded access, compassionate use and post-study supply medicinal product programs. .*

- [160] A. G. D. of H. T. G. Administration, « Fast track approval pathways », *Therapeutic Goods Administration (TGA)*. <https://www.tga.gov.au/fast-track-approval-pathways> (consulté le nov. 07, 2020).
- [161] « Special Access Scheme: Guidance for health practitioners and sponsors », 2017. .
- [162] Prescrire, « AMM “conditionnelles” : avec très peu de données », vol. 37, n° 409, p. 856, nov. 2017.
- [163] A. S. Kesselheim, B. Wang, J. M. Franklin, et J. J. Darrow, « Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987-2014: cohort study », *BMJ*, vol. 351, sept. 2015, doi: 10.1136/bmj.h4633.
- [164] V. Prasad et S. Mailankody, « The Accelerated Approval of Oncologic Drugs: Lessons From Ponatinib », *JAMA*, vol. 311, n° 4, p. 353, janv. 2014, doi: 10.1001/jama.2013.284531.
- [165] S. R. Mostaghim, J. J. Gagne, et A. S. Kesselheim, « Safety related label changes for new drugs after approval in the US through expedited regulatory pathways: retrospective cohort study », *BMJ*, vol. 358, sept. 2017, doi: 10.1136/bmj.j3837.
- [166] R. Banzi, C. Gerardi, V. Bertele', et S. Garattini, « Conditional approval of medicines by the EMA », *BMJ*, vol. 357, mai 2017, doi: 10.1136/bmj.j2062.
- [167] J. Hoekman, T. T. Klammer, A. K. Mantel-Teeuwisse, H. G. M. Leufkens, et M. L. D. Bruin, « Characteristics and follow-up of postmarketing studies of conditionally authorized medicines in the EU », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 82, n° 1, p. 213-226, 2016, doi: 10.1111/bcp.12940.
- [168] R. Herold, J. Camarero, D. Melchiorri, Z. Sebris, H. Enzmann, et F. Pignatti, « Revocation of the conditional marketing authorisation of a cancer medicine: The olaratumab experience », *European Journal of Cancer*, vol. 123, p. 25-27, déc. 2019, doi: 10.1016/j.ejca.2019.09.020.
- [169] « EMA recommends withdrawal of marketing authorisation for cancer medicine Lartruvo », *European Medicines Agency*, avr. 26, 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-withdrawal-marketing-authorisation-cancer-medicine-lartruvo> (consulté le nov. 08, 2020).
- [170] « ATU de cohorte en cours - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/6](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/6) (consulté le nov. 05, 2020).
- [171] « QIZENDAY 100 mg, gélule - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/QIZENDAY-100-mg-gelule> (consulté le nov. 05, 2020).
- [172] « PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS-QIZENDAY 100mg, gélule ». Consulté le: nov. 10, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/4a228f85cf8c52f76fabfecf23093fbe.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4a228f85cf8c52f76fabfecf23093fbe.pdf).
- [173] « How to Complete Form FDA 1571 and Form FDA 1572 », *FDA*, nov. 13, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/expanded-access/how-complete-form-fda-1571-and-form-fda-1572> (consulté le nov. 10, 2020).

## **ANNEXES**

## **Annexe 1 : Liste des médicaments faisant l'objet d'une ATU de cohorte publiée sur le site de l'ANSM [170]**

### Liste des ATU de cohorte en cours

L'ATU de cohorte concerne un groupe ou sous-groupe de patients, traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU de cohorte est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

#### Dernière(s) mise(s) à jour :

- BELANTAMAB MAFODOTIN 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (27/04/2020)
- IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (13/03/2020)
- GIVOSIRAN 189 mg/mL, solution injectable (13/03/2020)
- SUNOSI 75mg, comprimé pelliculé  
SUNOSI150 mg, comprimé pelliculé (11/03/2020)
- QIZENDAY 100 mg, gélule (28/02/2020)

>> Cliquez sur le nom de la spécialité pharmaceutique pour visualiser la fiche de l'ATU

Spécialité pharmaceutique	Substance active	Titulaire	Statu
<b>ADV7103 8 meq, granulés à libération prolongée</b> <b>ADV7103 24 meq, granulés à libération prolongée</b>	Citrate de potassium et Bicarbonate de potassium	Advicenne	ATU du 10/01/2020 Début prévu le 28/02/2020
<b>ALPELISIB 50 mg, comprimés pelliculés</b> <b>ALPELISIB 200 mg, comprimés pelliculés</b>	Alpelisib	Novartis Pharma S.A.S.	ATU cohorte du 04/12/2019 Début prévu le 03/02/2020
<b>ATEZOLIZUMAB 840 mg, solution à diluer pour perfusion</b>	Atezolizumab	Roche	ATU cohorte du 06/08/2019 Début le 19/08/2019
<b>ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</b>	Sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte équin	Pfizer Holding France	ATU cohorte du 30/05/2018 Début le 16/01/2019
<b>BELANTAMAB MAFODOTIN 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</b>	Belantamab mafodotin	Glaxosmithkline	ATU cohorte octroyée le 23/04/2020 Début de l'ATU prévu par le laboratoire : 27/04/2020
<b>BRETSCHNEIDER, solution de cardioplégie</b>	Chlorure de sodium, Chlorure de potassium, Chlorure de magnésium hexahydraté, Chlorhydrate d'histidine, Histidine, Tryptophane, Mannitol, Chlorure de calcium dihydraté, Cetoglutarate de potassium	Serb	ATU cohorte de janvier 2015 Début en avril 2015 Modifiée en décembre 2015, novembre 2016, décembre 2018, mars 2019
<b>BULEVIRTIDE 2 mg, poudre pour solution injectable</b>	Bulevirtide	MYR GMBH	ATU cohorte du 09/09/2019 Début le 09/09/2019
<b>GIVOSIRAN 189 mg/mL, solution injectable</b>	givosiran sodique	Alnylam France	ATU du 24/02/2020 Début prévu le

## **Annexe 2 : Exemple d'une « fiche » d'un médicament qui dispose d'une ATUc [171]**

**QIZENDAY 100 mg, gélule**



<b>Spécialité pharmaceutique</b>	<b>QIZENDAY 100 mg, gélule</b>
<b>Substance active</b>	Biotine
<b>Titulaire</b>	Medday
<b>Statut</b>	ATU cohorte du 01/06/2016 Arrêt : 13/05/2020
<b>AMM</b>	Pas d'AMM
<b>Indications</b>	QIZENDAY est indiqué chez les adultes dans le traitement de la sclérose en plaques : formes progressives primaires ou secondaires (sans poussée depuis au moins 1 an).
<b>Code CIP</b>	• 34009 589 007 4 7 / Boite de 90 gélules
<b>Documents de référence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt d'ATU QIZENDAY - Courrier à l'attention des prescripteurs (15/05/2020)  (205 ko)</li> <li>• Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations - QIZENDAY 100mg, gélule (28/02/2020)  (1833 ko)</li> <li>• RCP- QIZENDAY 100 mg, gélule (28/02/2020)  (397 ko)</li> <li>• Notice - QIZENDAY 100 mg, gélule (28/02/2020)  (431 ko)</li> </ul>
<b>Résumés du rapport de synthèse périodique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Résumé du rapport de synthèse n° 1 - Qizenday (Biotine) 100mg, gélule (18/09/2017)  (273 ko)</li> <li>• Résumé du rapport de synthèse n° 2 - Qizenday (Biotine) 100mg, gélule (14/03/2018)  (118 ko)</li> <li>• Résumé du rapport de synthèse n° 3 - Qizenday (Biotine) 100mg, gélule (10/09/2019)  (143 ko)</li> <li>• Résumé du rapport de synthèse n° 4 - Qizenday (Biotine) 100mg, gélule (10/09/2019)  (114 ko)</li> <li>• Résumé du rapport de synthèse n° 5 - Qizenday (Biotine) 100mg, gélule (31/01/2020)  (110 ko)</li> </ul>
<b>Date de mise à jour</b>	15/05/2020

### Annexe 3 : Exemple d'une carte patient utilisée dans le cadre d'une ATUc [172]

<p><b>Information patient – A retenir :</b></p> <p>La prise de biotine à haute dose peut perturber les résultats de vos analyses biologiques. Ceci peut conduire à des résultats faussement hauts, faussement bas ou faussement normaux selon les tests utilisés par les laboratoires d'analyses.</p>	<p><b>Patient</b> Nom, prénom, adresse, téléphone</p>	<p><b>MedDay</b> Pharmaceuticals DARE TO EXPLORE</p> <p><b>CARTE D'ALERTE PATIENT</b></p>
<p>Il est impératif de toujours avoir cette carte sur vous et de la montrer à tout professionnel de santé rencontré, particulièrement lors d'analyses biologiques faites en urgence.</p>	<p><b>Médecin prescripteur référent</b> Nom, prénom, adresse, téléphone</p>	<p>Votre médecin vous a prescrit Qizenday® (biotine de grade pharmaceutique, 100 mg par gélule). Pour utiliser ce médicament en toute sécurité, veuillez lire attentivement la notice d'information ainsi que les informations inscrites sur cette carte.</p> <p><b>Attention : Certaines analyses biologiques peuvent être faussées par la prise de biotine. Veuillez à toujours avoir cette carte sur vous et présentez-la à tous les professionnels de santé que vous consultez afin qu'ils puissent vous prodiguer des soins en toute sécurité.</b></p>

RECTO (exterieur)

## Risque d'interférence biologique – Information à l'attention des professionnels de santé

Certaines analyses de laboratoire utilisant des réactifs à base de biotine, peuvent être faussées par la prise de ce médicament.

Selon les tests, les résultats peuvent être faussement bas, faussement hauts ou faussement normaux tout en étant cohérents entre eux. Ceci peut avoir pour conséquence une prise en charge ou l'instauration d'un traitement inutile voire inadapté.

A chaque fois qu'un médecin vous prescrit un prélèvement pour une analyse biologique, il doit être informé du traitement par Qizenday® par la présentation de cette carte.

Cette carte doit également être présentée au personnel du laboratoire d'analyse avant tout prélèvement. Il est vivement conseillé au médecin prescripteur d'analyses d'indiquer la prise de biotine sur l'ordonnance.

Les paramètres biologiques concernés par ce risque d'interférence biologique sont inclus dans l'exploration et le suivi :

- Des urgences cardiologiques
- Des troubles thyroïdiens
- Des troubles hormonaux
- Des grossesses
- Des cancers
- De l'anémie,
- Du métabolisme osseux
- De l'inflammation
- Des maladies infectieuses
- En toxicologie

Les examens d'anatomo-pathologie peuvent également être impactés.

Une attention particulière doit être portée sur les paramètres biologiques suivants :

- **Cardiologie**: CPK, BNP, troponine, D-dimère.
- **Thyroïde**: TSH, T3L, T4L.
- **Autres** : βHCG, PSA, CRP, Vitamine D.

Pour toute demande d'information médicale, ou pour signaler un événement indésirable il est possible de contacter la **Cellule ATU QIZENDAY**

N° vert : 0800 000 529

Fax : 01 85 08 02 23

[atu-qizenday@medday.fr](mailto:atu-qizenday@medday.fr)

**VERSO (interieur)**

## Annexe 4 : Formulaire FDA 3926 [144]

<div>DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Food and Drug Administration</div> <div><b>Individual Patient Expanded Access Investigational New Drug Application (IND)</b> (Title 21, Code of Federal Regulations (CFR) Part 312)</div>		<div>Form Approved: OMB No. 0910-0814 Expiration Date: May 31, 2022 See PRA Statement on last page.</div> <div style="background-color: #cccccc; height: 30px; margin-top: 5px;"></div>
<b>1. Patient's Initials</b>		<b>2. Date of Submission (mm/dd/yyyy)</b>
<b>3.a. Initial Submission</b> <input type="checkbox"/> Select this box if this form is an initial submission for an individual patient expanded access IND, and complete only fields 4 through 8, and fields 10 and 11.	<b>3.b. Follow-Up Submission</b> <input type="checkbox"/> Select this box if this form accompanies a follow-up submission to an existing individual patient expanded access IND, and complete the items to the right in this section, and fields 8 through 11.	<div>Investigational Drug Name</div> <div style="border-top: 1px solid black; margin-top: 10px; padding-top: 5px;">Physician's IND Number</div>
<b>4. Clinical Information</b>		
Indication		
Brief Clinical History (Patient's age, gender, weight, allergies, diagnosis, prior therapy, response to prior therapy, reason for request, including an explanation of why the patient lacks other therapeutic options)		
<b>5. Treatment Information</b>		
Investigational Drug Name		
Name of the entity that will supply the drug (generally the manufacturer)		
FDA Review Division (if known)		
Treatment Plan (Including the dose, route and schedule of administration, planned duration, and monitoring procedures. Also include modifications to the treatment plan in the event of toxicity.)		

FORM FDA 3926 (4/20)

Page 1 of 3

PSC Publishing Services (301) 443-6740 EF

**6. Letter of Authorization (LOA), if applicable** (generally obtained from the manufacturer of the drug)

☐ I have attached the LOA. (Attach the LOA; if electronic, use normal PDF functions for file attachments.)

**Note:** If there is no LOA, consult the Form Instructions.

**7. Physician's Qualification Statement** (Including medical school attended, year of graduation, medical specialty, state medical license number, current employment, and job title. Alternatively, attach the first few pages of physician's curriculum vitae (CV), provided they contain this information. If attaching the CV electronically, use normal PDF functions for file attachments.)**8. Physician Name, Address, and Contact Information**

Physician Name (Sponsor)		Email Address of Physician
Address 1 (Street address, No P.O. boxes)		
Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)		Telephone Number of Physician
City	State	Facsimile (FAX) Number of Physician
ZIP Code		Physician's IND number, if known

**9. Contents of Submission**

This submission contains the following materials, which are attached to this form (select all that apply). If none of the following apply to the follow-up communications, use Form FDA 1571 for your submission.

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Initial Written IND Safety Report                    | <input type="checkbox"/> Change in Treatment Plan                |
| <input type="checkbox"/> Follow-up to a Written IND Safety Report             | <input type="checkbox"/> General Correspondence                  |
| <input type="checkbox"/> Annual Report  | <input type="checkbox"/> Response to FDA Request for Information |
| <input type="checkbox"/> Summary of Expanded Access Use (treatment completed) | <input type="checkbox"/> Response to Clinical Hold               |

**10.a. Request for Authorization to Use Form FDA 3926**

- ☐ I request authorization to submit this Form FDA 3926 to comply with FDA's requirements for an individual patient expanded access IND.

**10.b. Request for Authorization to Use Alternative IRB Review Procedures**

- ☐ I request authorization to obtain concurrence by the Institutional Review Board (IRB) chairperson or by a designated IRB member, before the treatment use begins, in order to comply with FDA's requirements for IRB review and approval. This concurrence would be in lieu of review and approval at a convened IRB meeting at which a majority of the members are present.

**11. Certification Statement:** I will not begin treatment until 30 days after FDA's receipt of a completed application and all required materials unless I receive earlier notification from FDA that treatment may begin. I also agree not to begin or continue clinical investigations covered by the IND if those studies are placed on clinical hold. I also certify that I will obtain informed consent, and that an Institutional Review Board (IRB) will be responsible for initial and continuing review and approval of this treatment use, consistent with applicable FDA requirements. I understand that in the case of an emergency request, treatment may begin without prior IRB approval, provided the IRB is notified of the emergency treatment within 5 working days of treatment. I agree to conduct the investigation in accordance with all other applicable regulatory requirements.

**WARNING: A willfully false statement is a criminal offense (U.S.C. Title 18, Sec. 1001).**

Signature of Physician  To enable the signature field, please fill out all prior required fields. For a list of required fields which have not yet been filled out, please click <a href="#">here</a> .	Date
---	------

For FDA Use Only		
Date of FDA Receipt	Is this an emergency individual patient IND?	Is this indication for a rare disease (prevalence < 200,000 in the U.S.)?
IND Number	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No



This section applies only to requirements of the Paperwork Reduction Act of 1995.

**\*DO NOT SEND YOUR COMPLETED FORM TO THE PRA STAFF EMAIL ADDRESS BELOW.\***

The burden time for this collection of information is estimated to average 45 minutes per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather and maintain the data needed and complete and review the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this information collection, including suggestions for reducing this burden, to:

Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Office of Operations  
Paperwork Reduction Act (PRA) Staff  
[PRAStaff@fda.hhs.gov](mailto:PRAStaff@fda.hhs.gov)

*"An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB number."*

## Annexe 5 : Formulaire FDA 1571 [173]

[Next Page](#)
[Export Data](#)
[Import Data](#)
[Reset Form](#)

<b>DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES</b> Food and Drug Administration <b>INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND)</b> <i>(Title 21, Code of Federal Regulations (CFR) Part 312)</i>		Form Approved: OMB No. 0910-0014 Expiration Date: March 31, 2022 <i>See PRA Statement on page 3.</i>				
NOTE: No drug/biologic may be shipped or clinical investigation begun until an IND for that investigation is in effect (21 CFR 312.40)						
1. Name of Sponsor		2. Date of Submission (mm/dd/yyyy)				
3. Sponsor Address		4. Telephone Number (Include country code if applicable and area code)				
Address 1 (Street address, P.O. box, company name c/o) Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.) City State/Province/Region Country ZIP or Postal Code		6A. IND Number (If previously assigned)				
5. Name of Drug (Include all available names: Trade, Generic, Chemical, or Code)		6B. Select One: <input type="checkbox"/> Commercial <input type="checkbox"/> Research				
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Continuation Page for #5</div>						
7A. (Proposed) Indication for Use		Is this indication for a rare disease (prevalence <200,000 in U.S.)? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No Does this product have an FDA Orphan Designation for this indication? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If yes, provide the Orphan Designation number for this indication: <input style="width: 100px;" type="text"/>				
		<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Continuation Page for #7</div>				
7B. SNOMED CT Indication Disease Term (Use continuation page for each additional indication and respective coded disease term)						
8. Phase of Clinical Investigation to be conducted <input type="checkbox"/> Phase 1 <input type="checkbox"/> Phase 2 <input type="checkbox"/> Phase 3 <input type="checkbox"/> Other (Specify): _____						
9. List numbers of all Investigational New Drug Applications (21 CFR Part 312), New Drug Applications (21 CFR Part 314), Drug Master Files (21 CFR Part 314.420), and Biologics License Applications (21 CFR Part 601) referred to in this application.						
10. IND submission should be consecutively numbered. The initial IND should be numbered "Serial number: 0000." The next submission (e.g., amendment, report, or correspondence) should be numbered "Serial Number: 0001." Subsequent submissions should be numbered consecutively in the order in which they are submitted..		Serial Number ____				
11. This submission contains the following (Select all that apply)						
<input type="checkbox"/> Initial Investigational New Drug Application (IND) <input type="checkbox"/> Response to Clinical Hold <input type="checkbox"/> Response To FDA Request For Information <input type="checkbox"/> Request For Reactivation Or Reinstatement <input type="checkbox"/> Annual Report <input type="checkbox"/> General Correspondence <input type="checkbox"/> Development Safety Update Report (DSUR) <input type="checkbox"/> Other (Specify): _____						
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%; vertical-align: top;"> <b>Protocol Amendment</b>  <input type="checkbox"/> New Protocol <input type="checkbox"/> PMR/PMC Protocol  <input type="checkbox"/> Change in Protocol <input type="checkbox"/> Human Factors Protocol  <input type="checkbox"/> New Investigator         </td> <td style="width: 25%; vertical-align: top;"> <b>Information Amendment</b>  <input type="checkbox"/> Chemistry/Microbiology  <input type="checkbox"/> Pharmacology/Toxicology  <input type="checkbox"/> Clinical/Safety <input type="checkbox"/> Statistics  <input type="checkbox"/> Clinical Pharmacology         </td> <td style="width: 25%; vertical-align: top;"> <b>Request for</b>  <input type="checkbox"/> Meeting <input type="checkbox"/> Proprietary Name Review  <input type="checkbox"/> Special Protocol Assessment  <input type="checkbox"/> Formal Dispute Resolution         </td> <td style="width: 25%; vertical-align: top;"> <b>IND Safety Report</b>  <input type="checkbox"/> Initial Written Report  <input type="checkbox"/> Follow-up to a Written Report         </td> </tr> </table>			<b>Protocol Amendment</b> <input type="checkbox"/> New Protocol <input type="checkbox"/> PMR/PMC Protocol <input type="checkbox"/> Change in Protocol <input type="checkbox"/> Human Factors Protocol <input type="checkbox"/> New Investigator	<b>Information Amendment</b> <input type="checkbox"/> Chemistry/Microbiology <input type="checkbox"/> Pharmacology/Toxicology <input type="checkbox"/> Clinical/Safety <input type="checkbox"/> Statistics <input type="checkbox"/> Clinical Pharmacology	<b>Request for</b> <input type="checkbox"/> Meeting <input type="checkbox"/> Proprietary Name Review <input type="checkbox"/> Special Protocol Assessment <input type="checkbox"/> Formal Dispute Resolution	<b>IND Safety Report</b> <input type="checkbox"/> Initial Written Report <input type="checkbox"/> Follow-up to a Written Report
<b>Protocol Amendment</b> <input type="checkbox"/> New Protocol <input type="checkbox"/> PMR/PMC Protocol <input type="checkbox"/> Change in Protocol <input type="checkbox"/> Human Factors Protocol <input type="checkbox"/> New Investigator	<b>Information Amendment</b> <input type="checkbox"/> Chemistry/Microbiology <input type="checkbox"/> Pharmacology/Toxicology <input type="checkbox"/> Clinical/Safety <input type="checkbox"/> Statistics <input type="checkbox"/> Clinical Pharmacology	<b>Request for</b> <input type="checkbox"/> Meeting <input type="checkbox"/> Proprietary Name Review <input type="checkbox"/> Special Protocol Assessment <input type="checkbox"/> Formal Dispute Resolution	<b>IND Safety Report</b> <input type="checkbox"/> Initial Written Report <input type="checkbox"/> Follow-up to a Written Report			
12. For Originals, is the product a combination product (21 CFR 3.2(e))? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		Combination Product Type (See instructions) Request for Designation (RFD) Number				
13. Select the following only if applicable. (Justification statement must be submitted with application for any items selected below. Refer to the cited CFR section for further information.)						
Expanded Access Use, 21 CFR 312.300						
<input type="checkbox"/> Emergency Research Exception From Informed Consent Requirements, 21 CFR 312.23 (f) <input type="checkbox"/> Individual Patient, Non-Emergency 21 CFR 312.310 <input type="checkbox"/> Intermediate Size Patient Population, 21 CFR 312.315 <input type="checkbox"/> Charge Request, 21 CFR 312.8 <input type="checkbox"/> Individual Patient, Emergency 21 CFR 312.310(d) <input type="checkbox"/> Treatment IND or Protocol, 21 CFR 312.320						
<b>For FDA Use Only</b>						
CBER/DCC Receipt Stamp	DDR Receipt Stamp	Division Assignment				
		IND Number Assigned				

<b>14. Contents of Application – This application contains the following items (Select all that apply)</b>			
<input type="checkbox"/> 1. Form FDA 1571 (21 CFR 312.23(a)(1)) <input type="checkbox"/> 2. Table of Contents (21 CFR 312.23(a)(2)) <input type="checkbox"/> 3. Introductory statement (21 CFR 312.23(a)(3)) <input type="checkbox"/> 4. General Investigational plan (21 CFR 312.23(a)(4)) <input type="checkbox"/> 5. Investigator's brochure (21 CFR 312.23(a)(5)) <input type="checkbox"/> 6. Protocol (21 CFR 312.23(a)(6)) <div style="margin-left: 20px;"> <input type="checkbox"/> a. Study protocol (21 CFR 312.23(a)(6))  <input type="checkbox"/> b. Investigator data (21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)) or completed Form FDA 1572  <input type="checkbox"/> c. Facilities data (21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)) or completed Form FDA 1572         </div>	<input type="checkbox"/> 6. Protocol (Continued) <div style="margin-left: 20px;"> <input type="checkbox"/> d. Institutional Review Board data (21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)) or completed Form FDA 1572         </div> <input type="checkbox"/> 7. Chemistry, manufacturing, and control data (21 CFR 312.23(a)(7)) <div style="margin-left: 20px;"> <input type="checkbox"/> Environmental assessment or claim for exclusion (21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(e))         </div> <input type="checkbox"/> 8. Pharmacology and toxicology data (21 CFR 312.23(a)(8)) <input type="checkbox"/> 9. Previous human experience (21 CFR 312.23(a)(9)) <input type="checkbox"/> 10. Additional information (21 CFR 312.23(a)(10)) <input type="checkbox"/> 11. Biosimilar User Fee Cover Sheet (Form FDA 3792) <input type="checkbox"/> 12. Clinical Trials Certification of Compliance (Form FDA 3674)		
<b>15. Is any part of the clinical study to be conducted by a contract research organization?</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If Yes, will any sponsor obligations be transferred to the contract research organization? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If Yes, provide a statement containing the name and address of the contract research organization, identification of the clinical study, and a listing of the obligations transferred (use continuation page).			
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Continuation Page for #15</div>			
<b>16. Name and Title of the person responsible for monitoring the conduct and progress of the clinical investigations</b>			
<b>17. Name and Title of the person responsible for review and evaluation of information relevant to the safety of the drug</b>			
<p><b>I agree not to begin clinical investigations until 30 days after FDA's receipt of the IND unless I receive earlier notification by FDA that the studies may begin. I also agree not to begin or continue clinical investigations covered by the IND if those studies are placed on clinical hold or financial hold. I agree that an Institutional Review Board (IRB) that complies with the requirements set forth in 21 CFR Part 56 will be responsible for initial and continuing review and approval of each of the studies in the proposed clinical investigation. I agree to conduct the investigation in accordance with all other applicable regulatory requirements.</b></p>			
<b>18. Name of Sponsor or Sponsor's Authorized Representative</b>			
<b>19. Telephone Number (Include country code if applicable and area code)</b>		<b>20. Facsimile (FAX) Number (Include country code if applicable and area code)</b>	
<b>21. Address</b>		<b>22. Email Address</b>	
Address 1 (Street address, P.O. box, company name c/o)		<b>23. Date of Sponsor's Signature (mm/dd/yyyy)</b>	
Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)			
City	State/Province/Region		
Country	ZIP or Postal Code		
<b>24. Name of Countersigner</b>			
<b>25. Address of Countersigner</b>		<b>26. Email Address</b>	
Address 1 (Street address, P.O. box, company name c/o)		<b>WARNING : A willfully false statement is a criminal offense (U.S.C. Title 18, Sec. 1001).</b>	
Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)			
City	State/Province/Region		
Country	ZIP or Postal Code		
United States of America			
<b>27. Signature of Sponsor or Sponsor's Authorized Representative</b>		<b>28. Signature of Countersigner</b>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Sign</div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Sign</div>	

**The information below applies only to requirements of the Paperwork Reduction Act of 1995.**

The burden time for this collection of information is estimated to average 100 hours per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather and maintain the data needed and complete and review the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this information collection, including suggestions for reducing this burden to the address to the right:

Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Office of Operations  
Paperwork Reduction Act (PRA) Staff  
[PRAStaff@fda.hhs.gov](mailto:PRAStaff@fda.hhs.gov)

*"An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB number."*

***Please do NOT send your completed form to this PRA Staff email address.***

## **Annexe 6 : Formulaire FDA 1572 [173]**

<b>DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES</b> <b>FOOD AND DRUG ADMINISTRATION</b>  <b>STATEMENT OF INVESTIGATOR</b> <b>(TITLE 21, CODE OF FEDERAL REGULATIONS (CFR) PART 312)</b> (See instructions on reverse side.)		Form Approved: OMB No. 0910-0014 Expiration Date: March 31, 2022 See OMB Statement on Reverse.  <b>NOTE:</b> No investigator may participate in an investigation until he/she provides the sponsor with a completed, signed Statement of Investigator, Form FDA 1572 (21 CFR 312.53(c)).	
1. NAME AND ADDRESS OF INVESTIGATOR			
Name of Clinical Investigator			
Address 1		Address 2	
City	State/Province/Region	Country	ZIP or Postal Code
2. EDUCATION, TRAINING, AND EXPERIENCE THAT QUALIFY THE INVESTIGATOR AS AN EXPERT IN THE CLINICAL INVESTIGATION OF THE DRUG FOR THE USE UNDER INVESTIGATION. ONE OF THE FOLLOWING IS PROVIDED ( <i>Select one of the following.</i> )			
<input type="checkbox"/> Curriculum Vitae <input type="checkbox"/> Other Statement of Qualifications			
3. NAME AND ADDRESS OF ANY MEDICAL SCHOOL, HOSPITAL, OR OTHER RESEARCH FACILITY WHERE THE CLINICAL INVESTIGATION(S) WILL BE CONDUCTED			CONTINUATION PAGE for Item 3
Name of Medical School, Hospital, or Other Research Facility			
Address 1		Address 2	
City	State/Province/Region	Country	ZIP or Postal Code
4. NAME AND ADDRESS OF ANY CLINICAL LABORATORY FACILITIES TO BE USED IN THE STUDY			CONTINUATION PAGE for Item 4
Name of Clinical Laboratory Facility			
Address 1		Address 2	
City	State/Province/Region	Country	ZIP or Postal Code
5. NAME AND ADDRESS OF THE INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB) THAT IS RESPONSIBLE FOR REVIEW AND APPROVAL OF THE STUDY(IES)			CONTINUATION PAGE for Item 5
Name of IRB			
Address 1		Address 2	
City	State/Province/Region	Country	ZIP or Postal Code
6. NAMES OF SUBINVESTIGATORS ( <i>If not applicable, enter "None"</i> )			
			CONTINUATION PAGE – for Item 6
7. NAME AND CODE NUMBER, IF ANY, OF THE PROTOCOL(S) IN THE IND FOR THE STUDY(IES) TO BE CONDUCTED BY THE INVESTIGATOR			

<b>8. PROVIDE THE FOLLOWING CLINICAL PROTOCOL INFORMATION. (Select <i>one</i> of the following.)</b>	
<div style="margin-bottom: 10px;"> <input type="checkbox"/> For Phase 1 investigations, a general outline of the planned investigation including the estimated duration of the study and the maximum number of subjects that will be involved.         </div> <div> <input type="checkbox"/> For Phase 2 or 3 investigations, an outline of the study protocol including an approximation of the number of subjects to be treated with the drug and the number to be employed as controls, if any; the clinical uses to be investigated; characteristics of subjects by age, sex, and condition; the kind of clinical observations and laboratory tests to be conducted; the estimated duration of the study; and copies or a description of case report forms to be used.         </div>	
<b>9. COMMITMENTS</b>	
<p>I agree to conduct the study(ies) in accordance with the relevant, current protocol(s) and will only make changes in a protocol after notifying the sponsor, except when necessary to protect the safety, rights, or welfare of subjects.</p> <p>I agree to personally conduct or supervise the described investigation(s).</p> <p>I agree to inform any patients, or any persons used as controls, that the drugs are being used for investigational purposes and I will ensure that the requirements relating to obtaining informed consent in 21 CFR Part 50 and institutional review board (IRB) review and approval in 21 CFR Part 56 are met.</p> <p>I agree to report to the sponsor adverse experiences that occur in the course of the investigation(s) in accordance with 21 CFR 312.64. I have read and understand the information in the investigator's brochure, including the potential risks and side effects of the drug.</p> <p>I agree to ensure that all associates, colleagues, and employees assisting in the conduct of the study(ies) are informed about their obligations in meeting the above commitments.</p> <p>I agree to maintain adequate and accurate records in accordance with 21 CFR 312.62 and to make those records available for inspection in accordance with 21 CFR 312.68.</p> <p>I will ensure that an IRB that complies with the requirements of 21 CFR Part 56 will be responsible for the initial and continuing review and approval of the clinical investigation. I also agree to promptly report to the IRB all changes in the research activity and all unanticipated problems involving risks to human subjects or others. Additionally, I will not make any changes in the research without IRB approval, except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to human subjects.</p> <p>I agree to comply with all other requirements regarding the obligations of clinical investigators and all other pertinent requirements in 21 CFR Part 312.</p>	
<b>INSTRUCTIONS FOR COMPLETING FORM FDA 1572 STATEMENT OF INVESTIGATOR</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Complete all sections. Provide a separate page if additional space is needed.</li> <li>2. Provide curriculum vitae or other statement of qualifications as described in Section 2.</li> <li>3. Provide protocol outline as described in Section 8.</li> <li>4. Sign and date below.</li> <li>5. FORWARD THE COMPLETED FORM AND OTHER DOCUMENTS BEING PROVIDED TO THE SPONSOR. The sponsor will incorporate this information along with other technical data into an Investigational New Drug Application (IND). INVESTIGATORS SHOULD NOT SEND THIS FORM DIRECTLY TO THE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.</li> </ol>	
10. DATE (mm/dd/yyyy)	11. SIGNATURE OF INVESTIGATOR <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 10px; display: inline-block;">Sign</div> </div>
<b>(WARNING: A willfully false statement is a criminal offense. U.S.C. Title 18, Sec. 1001.)</b>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 60%;"> <p><b>The information below applies only to requirements of the Paperwork Reduction Act of 1995.</b></p> <p>The burden time for this collection of information is estimated to average 100 hours per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather and maintain the data needed and complete and review the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this information collection, including suggestions for reducing this burden to the address to the right:</p> <p style="margin-top: 20px;"><i>"An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB number."</i></p> </div> <div style="width: 35%; font-size: 0.9em;"> <p>Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Office of Operations Paperwork Reduction Act (PRA) Staff <a href="mailto:PRASStaff@fda.hhs.gov">PRASStaff@fda.hhs.gov</a></p> <p style="margin-top: 20px;"><b>DO NOT SEND YOUR COMPLETED FORM TO THIS PRA STAFF EMAIL ADDRESS.</b></p> </div> </div>	

## **Annexe 7 : tableau de comparaison des programmes de disponibilité accélérée de la FDA**

**Comparison of FDA's Expedited Programs for Serious Conditions**

	<b>Fast Track</b>	<b>Breakthrough Therapy</b>	<b>Accelerated Approval</b>	<b>Priority Review</b>
Nature of program	Designation	Designation	Approval Pathway	Designation
Reference	<ul style="list-style-type: none"> <li>Section 506(b) of the FD&amp;C Act, as added by section 112 of the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 (FDAMA) and amended by section 901 of the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act of 2012 (FDASIA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Section 506(a) of the FD&amp;C Act, as added by section 902 of FDASIA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>21 CFR part 314, subpart H</li> <li>21 CFR part 601, subpart E</li> <li>Section 506(c) of the FD&amp;C Act, as amended by section 901 of FDASIA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prescription Drug User Fee Act of 1992</li> </ul>
Qualifying criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>A drug that is intended to treat a <a href="#">serious condition</a> AND nonclinical or clinical data <a href="#">demonstrate the potential to address unmet medical need</a> OR</li> <li>A drug that has been designated as a qualified infectious disease product<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A drug that is intended to treat a <a href="#">serious condition</a> AND <a href="#">preliminary clinical evidence</a> indicates that the drug <a href="#">may demonstrate substantial improvement on a clinically significant endpoint(s)</a> over <a href="#">available therapies</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A drug that treats a <a href="#">serious condition</a> AND generally provides a <a href="#">meaningful advantage over available therapies</a> AND demonstrates an effect on a <a href="#">surrogate endpoint</a> that is <a href="#">reasonably likely to predict clinical benefit</a> or on a <a href="#">clinical endpoint that can be measured earlier than irreversible morbidity or mortality (IMM)</a> that is reasonably likely to predict an effect on IMM or other clinical benefit (i.e., an intermediate clinical endpoint)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>An application (original or efficacy supplement) for a drug that treats a <a href="#">serious condition</a> AND, if approved, would provide a <a href="#">significant improvement in safety or effectiveness</a> OR</li> <li>Any supplement that proposes a labeling change pursuant to a report on a pediatric study under 505A<sup>b</sup> OR</li> <li>An application for a drug that has been designated as a qualified infectious disease product<sup>c</sup> OR</li> <li>Any application or supplement for a drug submitted with a priority review voucher<sup>d</sup></li> </ul>



### Comparison of FDA's Expedited Programs for Serious Conditions

	Fast Track	Breakthrough Therapy	Accelerated Approval	Priority Review
Nature of program	Designation	Designation	Approval Pathway	Designation
When to submit request	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">With IND or after</a></li> <li>• <a href="#">Ideally, no later than the pre-BLA or pre-NDA meeting</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">With IND or after</a></li> <li>• <a href="#">Ideally, no later than the end-of-phase 2 meeting</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The sponsor should ordinarily discuss the possibility of accelerated approval with the review division during development, supporting, for example, the use of the planned endpoint as a basis for approval and discussing the confirmatory trials, which should usually be already underway at the time of approval</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">With original BLA, NDA, or efficacy supplement</a></li> </ul>
Timelines for FDA response	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Within 60 calendar days of receipt of the request</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Within 60 calendar days of receipt of the request</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Not specified</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Within 60 calendar days of receipt of original BLA, NDA, or efficacy supplement</a></li> </ul>
Features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Actions to expedite development and review</a></li> <li>• <a href="#">Rolling review</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Intensive guidance on efficient drug development</a></li> <li>• <a href="#">Organizational commitment</a></li> <li>• <a href="#">Rolling review</a></li> <li>• <a href="#">Other actions to expedite review</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Approval based on an effect on a surrogate endpoint or an intermediate clinical endpoint that is reasonably likely to predict a drug's clinical benefit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Shorter clock for review of marketing application (6 months compared with the 10-month standard review)<sup>e</sup></a></li> </ul>
Additional considerations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Designation may be rescinded if it no longer meets the qualifying criteria for fast track<sup>f</sup></a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Designation may be rescinded if it no longer meets the qualifying criteria for breakthrough therapy<sup>g</sup></a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">Promotional materials</a></li> <li>• <a href="#">Confirmatory trials to verify and describe the anticipated effect on IMM or other clinical benefit</a></li> <li>• <a href="#">Subject to expedited withdrawal</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Designation will be assigned at the time of original BLA, NDA, or efficacy supplement filing</li> </ul>

<sup>a</sup> Title VIII of FDASIA, *Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN)*, provides incentives for the development of antibacterial and antifungal drugs for human use intended to treat serious and life threatening infections. Under GAIN, a drug may be designated as a *qualified infectious disease product (QIDP)* if it meets the criteria outlined in the statute. A drug that receives QIDP designation is eligible under the statute for fast track designation and priority review. However, QIDP designation is beyond the scope of this guidance.

<sup>b</sup> Any supplement to an application under section 505 of the FD&C Act that proposes a labeling change pursuant to a report on a pediatric study under this section shall be considered a priority review supplement per section 505A of the FD&C Act as amended by section 5(b) of the Best Pharmaceuticals for Children Act.

<sup>c</sup> See footnote a above.

<sup>d</sup> Any application or supplement that is submitted with a priority review voucher will be assigned a priority review. Priority review vouchers will be granted to applicants of applications for drugs for the treatment or prevention of certain tropical diseases, as defined in section 524(a)(3) and (a)(4) of the FD&C Act and for treatment of rare pediatric diseases as defined in section 529(a)(3) of the FD&C Act.

<sup>e</sup> As part of its commitments in PDUFA V, FDA has established a review model, *the Program*. The Program applies to all new molecular entity NDAs and original BLAs, including applications that are resubmitted following a Refuse-to-File action, received from October 1, 2012, through September 30, 2017. For applications filed by FDA under the Program, the PDUFA review clock will begin at the conclusion of the 60 calendar day filing review period that begins on the date of FDA receipt of the original submission.

<sup>f</sup> A sponsor may also withdraw fast track designation if the designation is no longer supported by emerging data or the drug development program is no longer being pursued (see [section A.5. of Appendix 1](#)).

<sup>g</sup> A sponsor may also withdraw breakthrough therapy designation if the designation is no longer supported by emerging data or the drug development program is no longer being pursued (see [section B.5. of Appendix 1](#)).



## **Serment de Galien**

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.