



**HAL**  
open science

## Les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante: quel avenir pour la réglementation européenne?

Aurélie Mahalatchimy, Nathalie de Grove-Valdeyron

### ► To cite this version:

Aurélie Mahalatchimy, Nathalie de Grove-Valdeyron. Les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante: quel avenir pour la réglementation européenne?. *Journal International de Bioéthique*, 2018, Les médicaments innovants / Innovative drugs, 29 (2), pp.35-51. 10.3917/jibes.292.0035 . halshs-01856035

**HAL Id: halshs-01856035**

**<https://shs.hal.science/halshs-01856035>**

Submitted on 9 Aug 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

*To be cited as A. Mahalatchimy, N. De Grove-Valdeyron, Les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante: quel avenir pour la réglementation européenne? International Journal of Bioethics, 2018/2, July 2018, vol. 29, pp. 35-51.*

## **Les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante : quel avenir pour la réglementation européenne ?**

Par

Aurélie Mahalatchimy<sup>1</sup> et Nathalie De Grove-Valdeyron<sup>2</sup>

### Résumé

Dans le contexte très discuté de la médecine régénératrice, le droit de l'Union a adopté un cadre juridique spécifique pour les médicaments de thérapie innovante, fabriqués à partir de gènes, cellules ou tissus d'origine humaine ou animale. Pourtant, ces médicaments ne sont pas toujours soumis à des essais cliniques car les exigences réglementaires diffèrent selon l'utilisation envisagée : marché de l'ensemble des Etats membres, usage compassionnel, exemption hospitalière. De même, les essais cliniques obligatoires sont difficiles à mettre en œuvre en raison des spécificités de ces médicaments. Cet article souligne la concurrence de réglementations et de produits qui en résulte et qui s'ancre dans la tension existante entre les enjeux de sécurité des patients et d'accès rapide à des traitements innovants. Il démontre également que la flexibilité réglementaire, à ce jour privilégiée pour garantir un équilibre indispensable entre sécurité et disponibilité, n'est pas sans présenter certaines limites.

### Mots-clés

Médicaments de thérapie innovante, essais cliniques, droit de l'Union européenne, concurrence, usage compassionnel, exemption hospitalière, flexibilité

### Abstract

In relation to the "hot" topic of regenerative medicine, European Union law established a specific legal framework for advanced therapy medicinal products, manufactured from human or animal genes, cells or tissues. However, these medicinal products do not have always to be submitted to clinical trials as legal requirements vary according to the intended use: market of the whole of Member States, compassionate use, and hospital exemption. Moreover, specificities of these medicinal products make clinical trials difficult to be conducted. This paper highlights the consecutive competition between regulations and products that takes roots in the tension between the challenges of patients' safety and quick access to innovative

---

<sup>1</sup> Chargée de recherche CNRS, UMR 7318 Droits International, Comparé et Européen (DICE), CERIC-Aix-Marseille Université, Université de Toulon, Université Pau & Pays Adour et Centre for Global Health Policy, School of Global Studies, University of Sussex. Cette contribution s'inspire pour certains de ces aspects des résultats des travaux menés dans le cadre du projet REGenableMED, UK ESRC Project ES/L002779/1 auquel A. Mahalatchimy a participé.

<sup>2</sup> Maître de conférences HDR, Université Toulouse 1 Capitole, Institut de recherche en droit européen, international et comparé (IRDEIC) Chaire Jean Monnet en droit européen de la santé et des produits de santé.

treatments. It also shows the regulatory flexibility currently favored to ensure the necessary balance between safety and availability, is not without limits.

## Keywords

Advanced therapy medicinal products, clinical trials, European Union law, competition, compassionate use, hospital exemption, flexibility

## Introduction

Dans le contexte très discuté de la médecine régénératrice<sup>3</sup>, le droit de l'Union européenne (ci-après « droit de l'Union ») s'est positionné en précurseur en adoptant une réglementation spécifique au regard du code communautaire relatif aux médicaments à usage humain<sup>4</sup> : le règlement (CE) n°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante<sup>5</sup> (ci-après « règlement MTI »). Ce règlement regroupe les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire, les produits issus de l'ingénierie tissulaire, ainsi que les médicaments combinés de thérapie innovante (dispositifs médicaux associés aux médicaments précédemment cités) au sein d'une catégorie juridique unique : les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI). Ces MTI, en raison des risques particuliers qu'ils soulèvent, sont soumis à des règles plus strictes que les médicaments traditionnels en vue d'assurer la protection des patients<sup>6</sup>. Or, 10 ans après l'adoption du règlement MTI visant à faciliter le développement de ces médicaments dans un double objectif économique et de santé publique, seuls 9 MTI ont obtenus une autorisation de mise sur le marché (AMM)<sup>7</sup>. De plus, la question de leur remboursement pose problème car il est difficile de prouver l'efficacité à long terme de ces MTI alors qu'ils présentent souvent un coût très élevé. Ils sont donc peu remboursés par les organismes nationaux de sécurité sociale et les détenteurs des AMM ont préféré, dans près de la moitié des cas, retirer leur AMM ou ne pas la renouveler<sup>8</sup>. Si les enjeux qui ralentissent l'accès des patients

---

<sup>3</sup> Bayon Y, Vertès AA, Ronfard V *et al.* Turning Regenerative Medicine Breakthrough Ideas and Innovations into Commercial Products. *Tissue Eng Part B*. 21(6), 560-71 (2015).

<sup>4</sup> Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, *JO* n° L 311 du 28/11/2001 p. 67-128.

<sup>5</sup> Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, *JOUE* L 324 du 10 déc. 2007, p. 121. M. Blanquet et N. De Grove-Valdeyron, « Les enjeux et les apports du règlement communautaire concernant les médicaments de thérapie innovante », *RAE* 2006/4, p. 687 ; J. Peigné, « Le droit des biothérapies : entre subsidiarité éthique et harmonisation technique », *RDSS*, avril 2008, p. 292-306.

<sup>6</sup> A. Mahalatchimy, *L'impact du droit de l'Union sur la réglementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni*, Thèse droit sous la co- direction de N. De Grove-Valdeyron et F. Taboulet, 2015 ; Commentée par L. Dubouis, Retour sur une thèse, *Cahiers Droit, Science et Technologies*, n°6, 2016, p. 289.

<sup>7</sup> A. Mahalatchimy, A. Faulkner, [L'accès à la médecine régénératrice au sein du National Health Services anglais : réglementation et remboursement], résultats du projet de recherche REGenableMED à destination des citoyens de l'Union européenne, mis en ligne sur le site EuroStemCell : <http://www.eurostemcell.org/fr/regenerative-medicine-special-report/access-to-regenerative-medicine/full-article> (30 août 2017). En plus des 8 MTI mentionnés par cette source, le Sphérox, un produit issu de l'ingénierie tissulaire destiné à traiter le cartilage du genou, a été autorisé le 10 juillet 2017.

<sup>8</sup> Parmi les 9 MTI autorisés, les AMM de Chondrocelect ® et de Provenge ® ont été retirées par leur détenteurs respectifs. Le renouvellement de l'AMM de Glybera ® n'a pas été demandé pour des

aux MTI sont nombreux<sup>9</sup>, nous nous intéressons ici à ceux suscités par les essais cliniques et par le droit applicable aux MTI. En effet, d'un point de vue scientifique et technique, la caractérisation et la manipulation des cellules et tissus vivants en vue de leur utilisation thérapeutique posent problèmes pour garantir leur stabilité à long terme, en particulier au regard de leur tendance naturelle à l'évolution et à l'interaction au sein du corps humain<sup>10</sup>. Il en résulte des difficultés pour garantir la sécurité et l'efficacité à long terme de ces MTI, qu'il s'agisse des risques de tumeurs, de contamination des cellules et tissus par des agents infectieux ou de rejet immunitaire<sup>11</sup> ou encore, dans le cas des médicaments de thérapie génique, d'intégration du matériel génétique à un endroit non voulu. Or, les essais cliniques restent l'outil de prédilection pour prouver la sécurité et l'efficacité des médicaments. La réglementation européenne des essais cliniques des MTI contribue-t-elle au développement de ces médicaments en vue de leur accessibilité aux patients de l'Union européenne, en réponse à leurs attentes de sécurité et d'accès rapide à des traitements innovants ?

Répondre à cette question invite à examiner la réglementation des essais cliniques et des expérimentations cliniques dont relèvent les produits de santé qualifiés de MTI (I) et à réfléchir aux nouvelles techniques de flexibilité réglementaire censées garantir un équilibre entre sécurité et accessibilité (II).

I- Les enjeux de la qualification : essais cliniques ou expérimentations cliniques ?

La qualification juridique des produits de santé, ici les MTI, influe sur le type de preuves cliniques à apporter pour leur autorisation. Les enjeux qui en résultent, apparaissent tant pour le patient – dont la sécurité pourrait être compromise par une mise sur le marché accélérée d'un produit insuffisamment évalué – que pour les entreprises qui seront soumises à des exigences différentes selon que le médicament de thérapie innovante qu'elles souhaitent commercialiser est soumis au règlement européen, relève des différentes dérogations qu'il prévoit ou ne rentre pas dans son champ d'application.

A) Des réglementations multiples selon la qualification des MTI

Tous les produits de santé qualifiés de MTI ne sont pas soumis à la même réglementation. En effet, on peut distinguer trois voies réglementaires<sup>12</sup>.

---

raisons commerciales. L'AMM de MACI ® a été suspendue, faute d'un établissement de fabrication autorisé au sein de l'Union. A. Mahalatchimy, A. Faulkner, [L'accès à la médecine régénératrice au sein du National Health Services anglais : réglementation et remboursement], *op.cit.*

<sup>9</sup> A. Mahalatchimy, L'impact du droit de l'Union sur la réglementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume- Uni, Thèse droit, *op.cit* ; J. Gardner, A. Faulkner, A. Mahalatchimy, A. Webster, Are there specific translational challenges in regenerative medicine? Lessons from other fields, *Regenerative Medicine*, 2015, 10(7), pp. 885-895.

<sup>10</sup> Schneider CK, Salmikangas P, Jilma B et al. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat. Rev. Drug Discov.* 9(3), 195–201 (2010).

<sup>11</sup> Bolton EM, Bradley JA. Avoiding immunological rejection in regenerative medicine. *Regen. Med.* 10(3), 287–304 (2015).

<sup>12</sup> A. Mahalatchimy, A. Faulkner, [L'accès à la médecine régénératrice au sein du National Health Services anglais : réglementation et remboursement], résultats du projet de recherche REGenableMED à destination des citoyens de l'Union européenne, mis en ligne sur le site EuroStemCell : <http://www.eurostemcell.org/fr/regenerative-medicine-special-report/access-to-regenerative-medicine> (30 août 2017)

La première vise les MTI « destinés à être mis sur le marché dans les Etats membres et préparés industriellement ou fabriqués selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel »<sup>13</sup>. Dans ce contexte, tant le règlement MTI que le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain<sup>14</sup> ont vocation à s'appliquer. Ces MTI sont obligatoirement soumis à la procédure centralisée d'AMM, prévue par le règlement (CE) 726/2004 (art. 5 et suiv.)<sup>15</sup>. De façon succincte, l'autorisation est délivrée par la Commission européenne suite à l'évaluation scientifique de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) impliquant l'avis du Comité des médicaments à usage humain, assisté par le Comité des Thérapies Innovantes (CAT)<sup>16</sup>. Cette AMM n'est délivrée que si la qualité du MTI est avérée et la balance bénéfique/risque au regard de la sécurité et de l'efficacité du MTI est jugée positive par ces instances, sur la base des résultats d'études précliniques et d'essais cliniques. L'encadrement juridique des essais cliniques, afin de protéger les participants, repose sur la directive 2001/20/CE<sup>17</sup>, aujourd'hui abrogée par le règlement (UE) 536/2014<sup>18</sup>, et la directive 2005/28/CE<sup>19</sup> en ce qui concerne les bonnes pratiques cliniques, abrogée elle-même par le règlement (UE) 2017/556<sup>20</sup>. On relèvera cependant que ces deux règlements ne sont pas encore pleinement applicables<sup>21</sup>. Des règles spécifiques concernent par ailleurs les médicaments *expérimentaux* de thérapie innovante au regard de la difficulté d'évaluation de ces produits<sup>22</sup>. Le règlement (UE) 536/2014 prévoit des exigences moindres que celles

---

<sup>13</sup> Article 2, paragraphe 1 de la directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil, du 6 Novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, *JO L* 311, 28 nov. 2001, p.67 ; modifiée par l'article premier, 2) de la Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil, du 31 Mars 2004, *JO L* 136, 30 avril 2004, p. 34.

<sup>14</sup> Directive 2001/83/CE, *op.cit.*

<sup>15</sup> Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, *JO L* 136, 30 avril 2004, p. 1–33 :

<sup>16</sup> Art 8 du règlement (CE) n°1394/2007, *op.cit.*

<sup>17</sup> Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, *JO L* 121 du 1 mai 2001, pp. 34-44.

<sup>18</sup> Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, *JO L* 158, 27 mai 2014, p. 1–76.

<sup>19</sup> Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments, *JO L* 91 du 9 avril 2005, pp. 13-19 ; abrogée par le règlement 2017/556 de la commission du 24 mars 2017.

<sup>20</sup> Règlement d'exécution (UE) 2017/556 de la Commission du 24 mars 2017 sur les modalités des procédures d'inspection relatives aux bonnes pratiques cliniques conformément au règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil, *JO L* 80, 25 mars 2017, p. 7–13.

<sup>21</sup> Le règlement (UE) n°536/2014 sera totalement applicable lorsque le portail et la base de données concernant les essais cliniques de l'Union seront jugés pleinement opérationnels par la Commission européenne. Articles 82 et 99 du Règlement (UE) n° 536/2014, *Ibid.* L'application de ce règlement, prévue pour octobre 2018, a été repoussée à 2019. Le règlement d'exécution (UE) 2017/556 entrera en vigueur 6 mois après publication de l'avis visé à l'art. 82§3 du règlement (UE) n°536/2014.

<sup>22</sup> Aurélie MAHALATCHIMY, « Aspects juridiques des essais cliniques des thérapies innovantes pour les greffes » in *Etudes de droit communautaire de la santé et du médicament*, Etudes de l'Institut de Recherche en droit Européen International et Comparé, (Etudes coordonnées par Marc BLANQUET et Nathalie DE GROVE-VALDEYRON), Presses de l'Université des Sciences Sociales de Toulouse, V/2009, pp. 169-189.

issues de la directive antérieure<sup>23</sup> dans la mesure où l'Etat membre rapporteur pourra désormais uniquement prolonger de 50 jours le délai prévu pour l'évaluation de la demande d'autorisation d'essai clinique concernant les aspects scientifiques figurant dans la partie I<sup>24</sup> et pour l'évaluation d'une modification substantielle portant sur un aspect relevant de la partie I du rapport d'évaluation<sup>25</sup>.

Les lignes directrices concernant les bonnes pratiques cliniques spécifiques aux MTI expérimentaux<sup>26</sup>, adoptées par la Commission européenne en 2009, devraient être prochainement mise à jour en raison de l'abrogation de la directive 2005/28/CE.

A côté des MTI soumis au règlement, une deuxième voie dite de l'usage compassionnel peut s'appliquer aux médicaments, y compris les MTI, lorsqu'ils sont préparés pour des malades particuliers, et non pas à l'échelle industrielle. En effet, une exception à l'obligation d'AMM est prévue mais à des conditions très restrictives, dans la directive 2001/83/CE. Il doit s'agir, conformément à l'art. 5§1 de « médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un professionnel de santé agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe ». Dans ce cas, le médicament peut être fourni en dehors de tout essai clinique. L'article 83 du règlement (CE) n°726/2004, pour sa part, est plus restrictif : il donne la possibilité aux Etats membres d'autoriser un médicament pour un usage compassionnel à destination d'un « groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé »<sup>27</sup>, lorsque ce médicament fait l'objet soit d'une demande d'AMM, soit *d'essais cliniques* en cours<sup>28</sup>. Si un Etat membre utilise cette possibilité, il doit le notifier à l'EMA et le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) peut adopter des avis sur les conditions d'utilisation, les conditions de distribution et les patients cibles<sup>29</sup>. On constate immédiatement que si l'utilisation d'un médicament peut être autorisée en dehors de tout essai clinique au regard de l'article 5§1 de la directive 2001/83/CE ; tel n'est pas le cas au regard de l'article 83 du règlement (CE) n°726/2004. Ces deux articles relatifs à l'usage compassionnel ont fait l'objet d'applications diverses dans les différents Etats membres de l'Union européenne<sup>30</sup>. Ainsi en est-il, par exemple en

---

<sup>23</sup> Aurélie MAHALATCHIMY, « Risques et médicaments de thérapie innovante : quelle réglementation en droit de l'Union européenne ? » in *La sécurité des produits de santé dans l'Union européenne*, Etudes de l'Institut de Recherche en droit Européen International et Comparé, (Etudes coordonnées par N. De Grove-Valdeyron), Presses de l'Université des Sciences Sociales de Toulouse, 2014, pp. 73- 110.

<sup>24</sup> Article 6§7 du Règlement (UE) n° 536/2014, *op.cit.*

<sup>25</sup> Article 18§5 du Règlement (UE) n° 536/2014, *op.cit.*

<sup>26</sup> Commission européenne, Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products, 03/12/2009.

<sup>27</sup> Article 83§2 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, JO L 136 du 30.4.2004, p. 1-33.

<sup>28</sup> European Medicines Agency. Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004 (EMA/27170/2006).

<sup>29</sup> Article 83§4 du Règlement (CE) n° 726/2004, *op.cit.*

<sup>30</sup> Rahbari M, Rahbari NN. Compassionate use of medicinal products in Europe: current status and perspectives. Bull World Health Organ. 2011 Mar 1;89(3):163 (<http://www.who.int/bulletin/volumes/89/3/10-085712/en/>); Whitfield K et al. Compassionate use of interventions: results of a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) survey of ten European countries; Trials 2010, Nov 9;11:104 (<http://www.trialsjournal.com/content/11/1/104>)

France, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives visant un patient unique nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale<sup>31</sup> - en dehors de tout essai clinique- ou des ATU de cohorte s'adressant à un groupe ou sous-groupe de patients lorsque des essais ont été ou sont réalisés en vue d'une demande d'AMM<sup>32</sup>. Ainsi en est-il également des « Specials » en Angleterre, permettant d'utiliser un médicament non autorisé pour les besoins particuliers d'un patient déterminé, en dehors de tout essai clinique (transposition de l'article 5§1 de la directive 2001/83/CE)<sup>33</sup> ou de la nouvelle procédure « Early Access Medicines Scheme » permettant à des patients atteints de maladies graves d'accéder à des médicaments qui n'ont pas encore obtenu l'AMM mais devraient l'obtenir dans les 12 à 18 mois<sup>34</sup>.

Enfin la troisième voie, celle de l'exemption hospitalière, est spécifique aux MTI. En effet, les MTI « préparés de façon ponctuelle, selon des normes de qualité spécifiques, et utilisés au sein du même Etat membre, dans un hôpital, sous la responsabilité exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé » ne sont pas soumis à la législation pharmaceutique européenne : ils sont exclus du champ d'application de la directive 2001/83/CE<sup>35</sup>. Dans ce contexte chaque autorité nationale compétente peut autoriser ses MTI dits « exemptés » selon ses règles nationales, à condition qu'ils répondent à des exigences de qualité, de traçabilité et de pharmacovigilance *équivalentes* à celles prévues au niveau européen pour les MTI soumis à la procédure centralisée d'AMM. Pour les MTI exemptés, les essais cliniques ne sont donc requis ni par le droit de l'Union européenne, ni par les droits nationaux.

Ainsi, ces trois voies d'accès à des MTI n'exigent pas toutes la réalisation d'essais cliniques et répondent à des réglementations distinctes. Alors que les MTI soumis à la procédure européenne centralisée d'AMM doivent faire l'objet d'essais cliniques ; ceux-ci ne sont pas requis pour les MTI exemptés soumis aux réglementations nationales. Pour les MTI faisant l'objet d'un usage compassionnel, certaines réglementations nationales, en application du droit de l'Union, exigent que des essais cliniques soient en cours alors que d'autres non.

Ces différences de traitement en fonction du rattachement à l'une ou l'autre de ces catégories sont-elles réellement justifiées ?

## B) Une distinction entre MTI discutée et discutable

---

<sup>31</sup> Article L5121-12 2° du Code de la santé publique français.

<sup>32</sup> Article L5121-12 1° du Code de la santé publique français.

<sup>33</sup> MHRA, The supply of unlicensed medicinal products 'specials', MHRA guidance note 14, 2014. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/373505/The\\_supply\\_of\\_unlicensed\\_medicinal\\_products\\_specials.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/373505/The_supply_of_unlicensed_medicinal_products_specials.pdf)

<sup>34</sup> Office for Life Sciences, Early access to medicines scheme (EAMS): task group and principles, 2016.

<https://www.gov.uk/government/publications/early-access-to-medicines-scheme-eams-how-the-scheme-works/early-access-to-medicines-scheme-eams-task-group-and-principles> ; Office for Life Sciences, The Early Access to Medicines Scheme (EAMS): Operational Guidance, 2016. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/520967/eams-operational-guidance.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/520967/eams-operational-guidance.pdf)

<sup>35</sup> Article 28§2 du règlement (CE) n°1394/2007, *op.cit.* modifiant l'article 3 de la directive 2001/83/CE, *op.cit.*

Alors que les différentes réglementations applicables aux MTI ont été développées dans un esprit de complémentarité pour répondre à des objectifs différents (utilisation à grande échelle/blockbuster, usage compassionnel, usage hospitalier), l'enjeu est aujourd'hui plus que jamais celui de l'existence potentielle d'une concurrence, considérée comme injuste et pénalisante, entre les MTI soumis à l'obligation d'essais cliniques et ceux qui ne le sont pas et vis-à-vis desquels la sécurité du patient semble sacrifiée au nom de la nécessité d'une disponibilité plus rapide. Si une flexibilité est certainement nécessaire dans certaines circonstances, pour le bien du patient, l'absence d'essais cliniques (par souci de rentabilité) et la disparité d'application qui en résulte d'un Etat membre à l'autre posent problèmes. La réglementation européenne actuelle offre-t-elle des garanties identiques à tous les patients ?

D'un côté, les essais cliniques, en particulier randomisés en double aveugle, sont considérés comme le standard de référence dans le cadre de l'influence du mouvement pour la médecine basée sur les preuves (« Gold evidential standard »)<sup>36</sup>, le plus adapté pour s'assurer de la sécurité et de l'efficacité des médicaments en vue de leur commercialisation via une AMM. Ils offrent donc une plus grande sécurité aux patients et intègrent des exigences d'éthique. Le nouveau règlement sur les essais cliniques tente de remédier aux critiques sévères adressées à la directive 2001/20/CE s'agissant notamment d'exigences réglementaires considérées comme trop lourdes telles l'obligation de prévoir un rapport annuel sur la sécurité ou l'obligation de prévoir une assurance ou une indemnisation lorsque le médicament expérimental est connu ou lorsque l'essai clinique présente un risque faible<sup>37</sup>. Désormais le règlement tient compte de la proportionnalité des risques et facilite la mise en œuvre d'essais cliniques multinationaux et multi-sites, notamment par la mise en place d'un portail européen unique pour l'obtention des autorisations.

Ces dispositions sont-elles cependant suffisantes et adaptées aux MTI ? Il est permis d'en douter. En effet, alors qu'environ 1000 essais cliniques concernant des MTI sont en cours dans le monde<sup>38</sup>, dont 60 au Royaume-Uni<sup>39</sup>, la plupart sont dans les premières phases d'essais (Phase I évaluation de la sécurité sur des volontaires sains, et phase II, évaluation de l'efficacité et de la sécurité sur un petit nombre de patients) et donc encore assez loin des essais de phase III (évaluation de l'efficacité et de la sécurité sur un grand nombre de patients) nécessaires à l'obtention d'une AMM. De plus, la plupart de ces essais échouent, notamment en raison de difficultés pour choisir les indicateurs cliniques permettant d'évaluer les résultats, les contrôles appropriés<sup>40</sup>, et pour prouver l'efficacité à long terme des MTI. De même, les MTI reposent sur des procédés complexes. Ils soulèvent des incertitudes de preuves en raison d'un petit nombre de patients pouvant être impliqués dans les essais, comme dans le cas des

---

<sup>36</sup> Cecilia Nardini, The ethics of clinical trials, *Ecancelmedicalscience*. 2014; 8: 387, Published online 2014 Jan 16. doi: 10.3332/ecancer.2014.387

<sup>37</sup> Commission européenne, Document de travail, résumé du rapport d'analyse d'impact relatif à la révision de la directive 2001/20/CE sur les essais cliniques, 17 juillet 2012, SWD(2012) 201 final.

<sup>38</sup> Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Mark Access Health Policy*2016;358. doi:10.3402/jmahp.v4.31036 pmid:27123193.

<sup>39</sup> Cell & Gene Therapy Catapult, Annual Review 2016 & Clinical Trials Database Commentary: <https://ct.catapult.org.uk/resources/cell-therapy-catapult-clinical-trials-database/cell-and-gene-therapy-catapult-uk-clinical> (dernier accès le 3 Octobre 2017).

<sup>40</sup> Webster A., New regenerative treatments are on the horizon—can they deliver? *BMJ* 2017; 358 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4245> (Published 18 September 2017)



maladies orphelines (la moitié des MTI ayant obtenu une AMM centralisée à ce jour sont des médicaments orphelins)<sup>41</sup>.

Ces difficultés réelles rendent nécessaire la révision du modèle classique d'essais cliniques applicables aux médicaments traditionnels<sup>42</sup> et son adaptation aux enjeux particuliers soulevés par les essais cliniques de MTI<sup>43</sup>. Par ailleurs, le contexte actuel, via l'introduction d'une plus grande flexibilité réglementaire (Cf. *infra* partie II A), insiste sur la nécessité de permettre l'accès rapide ou précoce des patients aux traitements innovants afin de leur donner toutes les chances possibles (ou de leur éviter la perte d'une chance) et de répondre à leurs attentes en acceptant des preuves moins rigoureuses<sup>44</sup>, en intensifiant les études post-AMM et en renforçant la pharmacovigilance. Certes, le nouveau règlement concernant les essais cliniques, d'application directe, facilite l'harmonisation des réglementations nationales mais il ne couvre pas les différentes réglementations relatives aux expérimentations autres que les essais cliniques.

D'un autre côté, le droit de l'Union a toujours tenu compte de la réalité selon laquelle les médicaments qui n'étaient pas des « blockbusters » (non fabriqués à grande échelle pour une large population) ne devaient pas être soumis aux mêmes règles. En effet, les contraintes humaines (personnel), matérielles (locaux et procédures) et financières (coûts) ne sont pas adaptées au développement d'un médicament unique destiné à un patient unique. C'est pourquoi, les réglementations relatives à l'usage compassionnel et à l'exemption hospitalière ont été adoptées afin de permettre à des patients isolés, atteints de maladies pour lesquelles il n'existe pas de traitement à grande échelle, d'accéder à de nouvelles thérapies. Mais la façon dont ces « dérogations » sont appliquées avec des différences d'un Etat membre à l'autre n'est pas sans poser des problèmes tant au niveau de la sécurité des patients qu'au niveau de l'accès à ces MTI. Comme nous l'avons vu précédemment, peu de règles européennes communes s'appliquent aux MTI utilisés dans le cadre d'un usage compassionnel ou d'une exemption hospitalière. Ces réglementations restent majoritairement nationales. S'agissant de l'usage compassionnel, les cadres posés par la réglementation européenne semblent permettre d'éviter une utilisation abusive de ces voies réglementaires. En effet, l'application de l'article 83 du règlement (CE) n°726/2004 ne peut se faire qu'en cas de demande d'AMM ou d'essais cliniques en cours ; il ne peut donc pas être utilisé pour éviter la réalisation des essais cliniques. L'article 5§1 de la directive 2001/83/CE peut paraître plus incertain à cet égard puisque son utilisation est limitée aux « malades particuliers d'un professionnel de santé agréé », sans qu'une limite maximale de patients ne soit fixée. C'est donc plus sur le terrain de la bonne foi de ce professionnel de santé qui doit formuler « une commande loyale et non sollicitée » que l'on doit rechercher les conditions nécessaires à une transposition et une utilisation non abusives des réglementations nationales découlant de cette disposition. Toute ambiguïté en ce sens a été levée par la

---

<sup>41</sup> A. Mahalatchimy, A. Faulkner, The emerging landscape of reimbursement of regenerative medicine products in the UK: publications, policies and politics, *Regenerative Medicine*, 2017, Published Online: 3 Oct 2017 <https://doi.org/10.2217/rme-2017-0041>

<sup>42</sup> Ali RR, Hollander AP, Kemp P, Webster A, Wilkins MR. Regulating cell-based regenerative medicine: the challenges ahead. *Regen. Med.* 9(1), 81–87 (2014) ; Higham R. Clinical trials and the challenge of regenerative medicine: do we need a new approach for cell therapy trials? Final Conference of the ESRC REGenableMED project. King's College London, London, 23 May 2017.

<sup>43</sup> J. Gardner, A. Faulkner, A. Mahalatchimy, A. Webster, Are there specific translational challenges in regenerative medicine? Lessons from other fields, *op.cit.*

<sup>44</sup> Woodcock J. Evidence vs. access: can twenty-first-century drug regulation refine the tradeoffs? *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 378–380.

Cour de Justice de l'Union qui a précisé qu'il « résulte de l'ensemble des conditions énoncées à l'article 5, paragraphe 1, de ladite directive, lues à la lumière des objectifs essentiels de cette même directive, et notamment celui tenant à la sauvegarde de la santé publique, que la dérogation prévue par cette disposition ne peut concerner que des situations dans lesquelles le médecin estime que l'état de santé de ses patients particuliers requiert l'administration d'un médicament dont il n'existe pas d'équivalent autorisé sur le marché national ou qui se trouve indisponible sur ce marché »<sup>45</sup>. La Cour a également précisé : « Des considérations financières ne sauraient, à elles seules, conduire à reconnaître l'existence de tels besoins spéciaux susceptibles de justifier l'application de la dérogation prévue à l'article 5, paragraphe 1, de ladite directive »<sup>46</sup>.

Tel n'est pas le cas s'agissant de l'exemption hospitalière spécifique aux MTI qui a fait l'objet de réglementations nationales très hétérogènes, en particulier s'agissant de l'interprétation de la notion de « préparation ponctuelle ». Alors que certains Etats, comme le Royaume-Uni, font une interprétation restrictive de cette notion en plafonnant le nombre de patients pouvant être traités dans le cadre de l'exemption hospitalière, d'autres en font une interprétation plus extensive comme la France (pas de limitation du nombre de patients mais les patients doivent être traités un par un) ou encore l'Allemagne. Or, comme l'a précisé la Commission européenne dans son rapport sur l'application du règlement MTI : « si l'exemption hospitalière devenait le mode habituel de commercialisation des thérapies innovantes, cela aurait des conséquences néfastes pour la santé publique »<sup>47</sup>. En effet, la procédure d'AMM centralisée présente l'avantage de permettre aux MTI autorisés d'accéder au marché de l'ensemble des Etats membres et donc de bénéficier à tous les patients européens qui en auront besoin. A l'opposé, via l'exemption hospitalière, les MTI ne seront pas accessibles à tous ces patients. En ce sens, un recours excessif à l'exemption hospitalière pourrait freiner la soumission et donc l'obtention des AMM : « les MTI faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché présentent des coûts de développement et de maintenance plus élevés que ceux qui sont mis à disposition par l'intermédiaire d'une exemption hospitalière, étant donné que l'autorisation de mise sur le marché impose des exigences plus strictes en ce qui concerne les données et les obligations postérieures à la mise sur le marché. Les concepteurs sollicitant une autorisation de mise sur le marché sont donc désavantagés par rapport à leurs concurrents qui commercialisent leurs produits via l'exemption hospitalière »<sup>48</sup>. De plus, une utilisation accrue de l'exemption hospitalière interroge quant à la sécurité et l'efficacité des MTI et au moyen de les évaluer afin d'assurer la sécurité des patients et leur confiance dans le cadre juridique applicable. En effet, selon le rapport de la Commission européenne : « Premièrement, les essais cliniques restent le principal moyen de recueillir des informations fiables sur le profil d'efficacité et de sécurité d'un médicament, et l'administration systématique de médicaments complexes en l'absence d'essais cliniques appropriés pourrait mettre les patients en danger. Deuxièmement, la collecte de données sur l'efficacité et la sécurité du traitement serait gravement compromise, étant donné que chaque site ne générerait que des informations relatives à un petit nombre de patients et qu'aucune donnée ne serait

---

<sup>45</sup> CJUE, 29 mars 2012, Commission européenne contre Pologne, C-185/10, JO C 209 du 31.07.2010, Pt. 36.

<sup>46</sup> CJUE, 29 mars 2012, Commission européenne contre Pologne, *op. cit.* pt. 38.

<sup>47</sup> Rapport de la Commission au Parlement européen et au Conseil conformément à l'article 25 du règlement (CE) n°1394/2007, 28/03/2014, COM (2014) 188 final p. 8.

<sup>48</sup> *Ibid.* p. 7.

transmise aux autorités d'un autre Etat membre dans lequel le même type de produit pourrait également être utilisé dans le cadre d'une exemption hospitalière»<sup>49</sup>.

Cependant, il convient de préciser que ce n'est pas l'exemption hospitalière en tant que telle qui pose problème mais son utilisation abusive. En effet, il est communément admis par l'ensemble des acteurs développant des MTI, y compris les « bigs pharmas » (mais revendiqué par les cliniciens hospitalo-universitaires) que l'exemption hospitalière est indispensable pour permettre aux patients d'accéder à des MTI qui ne seront jamais développés à l'échelle industrielle (impossibilité technique, nombre insuffisant de patient). Le problème se pose lorsqu'un médicament autorisé dans le cadre de l'exemption hospitalière empêche la soumission d'une demande d'AMM pour un autre médicament. Par exemple, aucune disposition juridique européenne ne précise, à ce jour, que l'exemption hospitalière ne doit plus être possible lorsqu'un MTI a obtenu une AMM centralisée<sup>50</sup>. Certains pays, comme le Royaume-Uni, l'ont cependant précisé dans leur réglementation nationale. Cela explique partiellement pourquoi la voie de l'exemption hospitalière est si peu utilisée dans ce pays (1 seul MTI concerné) alors que celle de l'usage compassionnel l'est beaucoup plus (20 MTI concernés). A l'inverse, environ 17 MTI seraient utilisés dans le cadre de l'exemption hospitalière en France.

On retrouve donc le couple classique santé publique v/compétitivité auquel il faut ajouter une considération liée au désir, certes compréhensible, des patients de bénéficier du dernier traitement innovant disponible même si la thérapie proposée doit *in fine* s'avérer fatale.

Par conséquent, il apparaît nécessaire « de trouver un équilibre entre, d'une part, la nécessité de veiller à ce que les MTI ne soient mis à la disposition des patients qu'une fois que leur qualité, leur efficacité et leur sécurité ont été dûment démontrées et, d'autre part, la nécessité de permettre un accès plus rapide à de nouveaux traitements pour répondre à des besoins médicaux insatisfaits »<sup>51</sup>.

## II- La recherche d'un équilibre entre sécurité et rapidité d'accès aux MTI

La flexibilité réglementaire est à ce jour privilégiée pour garantir cet équilibre indispensable entre sécurité et disponibilité (A) mais une telle flexibilité n'est pas sans présenter certaines limites (B).

### A) L'introduction d'une plus grande flexibilité pour l'obtention des AMM

Afin de faciliter un accès rapide des patients à des MTI de qualité, sûrs et efficaces, l'EMA encourage tous ceux qui développent des MTI à la contacter de façon très précoce, bien en amont des demandes d'AMM. Cette tendance n'est pas nouvelle. Ainsi, dans le cadre du règlement (CE) n°726/2004<sup>52</sup>, le Comité des médicaments à usage humain au sein de l'Agence européenne des médicaments s'est doté d'un

---

<sup>49</sup> Rapport de la Commission au Parlement européen et au Conseil conformément à l'article 25 du règlement (CE) n°1394/2007, 28 mars 2014, COM (2014) 188 final p. 8.

<sup>50</sup> The Alliance for Advanced Therapies, Focus Hospital Exemption on developing innovative and safe treatments for patients, White Paper, Regenerative Medicine, Vol. 8 n°2, Published Online:11 Mar 2013<https://doi.org/10.2217/rme.12.116>.

<sup>51</sup> *Ibid.* p. 8.

<sup>52</sup> En particulier, articles 56§3, 57§1, 58 §1 et 2, et 78§2 du Règlement (CE) n°726/2004, *op.cit.*

Groupe de travail pour les conseils scientifiques (SAWP pour ‘Scientific Advice Working Party’) chargé de fournir des conseils et une assistance aux protocoles scientifiques de développement des médicaments<sup>53</sup>. Ses compétences sont particulièrement sollicitées pour les médicaments innovants associés à de nombreuses incertitudes, tels les MTI. En effet, tous les MTI autorisés à ce jour ont reçu des conseils et une assistance aux protocoles scientifiques. De même, cette incitation aux contacts précoces avec l’EMA, a rapidement été revendiquée pour les médicaments innovants avec l’« Innovation Task Force » (ITF). Créée en 2001, l’ITF est un groupe multidisciplinaire au sein de l’EMA. Il est notamment chargé d’établir une plateforme de discussion avec les « futurs potentiels » demandeurs d’AMM, à un stade précoce du développement de technologies et thérapies émergentes et innovantes, afin d’identifier avec eux les enjeux scientifiques et réglementaires du développement de leur produit<sup>54</sup>. Cette incitation a été récemment renforcée pour les médicaments innovants, notamment les MTI, à deux égards. D’une part, un réseau européen d’innovation, « EU Innovation network », a été établi en 2015 afin que l’EMA et les agences nationales compétentes renforcent leurs collaborations pour soutenir l’innovation dans le domaine de la médecine et le développement rapide de médicaments innovants. Le mandat du réseau a été adopté en octobre 2016<sup>55</sup>. D’autre part, l’EMA a lancé, le 7 mars 2016, le programme « PRiority Medicines » (PRIME) afin de fournir un soutien supplémentaire pour le développement de médicaments qui ciblent un besoin médical insatisfait. Ce programme est basé sur une interaction accrue et un dialogue précoce entre l’EMA et les personnes qui développent des médicaments prometteurs afin d’optimiser leurs plans de développement et d’accélérer leur évaluation pour qu’ils soient plus rapidement accessibles aux patients<sup>56</sup>. Au 14 septembre 2017, l’éligibilité au programme PRIME a été reconnue à 28 médicaments, refusée à 97, et 5 médicaments ont été considérés comme en dehors du champ de ce programme<sup>57</sup>. Dans le cadre des MTI, ces procédures couvrent généralement les questions liées aux réglementations applicables, aux données cliniques, non cliniques, et de qualité. De même, l’assistance aux protocoles d’essais cliniques est particulièrement sollicitée.

De plus, il convient de préciser qu’un organe créé au sein de l’EMA le « SME Office » vise à fournir une assistance administrative et procédurale particulière aux PME<sup>58</sup>.

<sup>53</sup> EMA, Mandate, objectives and rules of procedures of the Scientific advice working party (SAWP), 23 August 2012, EMEA/CHMP/SAWP/69686/04 Rev. 9.

<sup>54</sup> EMA, ITF : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000334.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000334.jsp) (dernier accès le 5/10/2017).

<sup>55</sup> EMA, Heads of Medicines Agencies, Mandate of the European Innovation, Network 30 September 2016, EMA/596154/2016 : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2017/03/WC500223627.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/03/WC500223627.pdf) (dernier accès le 5/10/2017).

<sup>56</sup> EMA, Launch of PRIME – Paving the way for promising medicines for patients, 7 March 2016 : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2016/03/WC500202669.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/03/WC500202669.pdf) (dernier accès le 5/10/2017).

<sup>57</sup> EMA, Recommendations on eligibility to PRIME scheme - Adopted at the CHMP meeting of 11-14 September 2017, p. 3: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annex\\_to\\_CHMP\\_highlights/2017/09/WC500235124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_CHMP_highlights/2017/09/WC500235124.pdf) (dernier accès le 5/10/2017).

<sup>58</sup> EMA, SME Office Addressing the needs of small and medium-sized enterprises (SMEs) and promoting innovation, 2017 :

Par ailleurs, cette incitation au dialogue précoce avec l'EMA se fait également dans le cadre d'une collaboration renforcée avec certaines autorités nationales compétentes dans le domaine de la santé. Les collaborations sont aussi favorisées entre les agences de santé et les organismes de remboursement chargés de l'évaluation des technologies de santé (« HTA bodies ») afin que ces organismes prennent en charge le remboursement des traitements sans lequel l'accès des patients à ces nouvelles thérapies reste théorique. En effet, un médicament ayant obtenu une AMM centralisée n'est pas nécessairement accessible aux patients de l'Union s'il n'est pas remboursé par les organismes nationaux d'assurance maladie. Dans ce contexte, entre 2010 et 2015, l'EMA a mis en place un projet pilote visant à fournir des conseils scientifiques en parallèle avec ces organismes de remboursement. Etant donné son succès, cette procédure devrait perdurer<sup>59</sup>.

Ces incitations aux contacts précoces avec les agences et les « HTA bodies » se retrouvent parfois au niveau national. Ainsi en est-il au Royaume-Uni avec le « One-stop-shop » au sein de l'Agence anglaise des médicaments pour les autorisations d'essais cliniques et de médicaments, ou de l'« Office for Market Access » au sein du « National Institute for Health and Care Excellence » (NICE) pour les décisions de remboursement, ou encore du « Regulatory Advice Service for Regenerative Medicine » au sein de la Human Tissue Authority.

Combiné aux procédures visant à faciliter et à accélérer les processus d'obtention des AMM (évaluation accélérée<sup>60</sup>, AMM conditionnelle<sup>61</sup> et AMM sous circonstances exceptionnelles<sup>62</sup>), l'ensemble de ces incitations implique nécessairement un accroissement des exigences et de la collecte des données en post-AMM afin de garantir la sécurité des patients. Le Règlement MTI pour sa part prévoit des exigences renforcées de pharmacovigilance via des études d'efficacité et de sécurité post-AMM<sup>63</sup>.

Dans ce contexte, une nouvelle étape a été franchie avec le programme pilote « Adaptive pathways » de l'EMA selon lequel une AMM est initialement donnée pour une indication, puis elle est étendue concernant à la fois cette indication et d'autres utilisations thérapeutiques du médicament en fonction de phases itératives de collection des données et d'évaluation réglementaire. Les incertitudes relatives à la sécurité et à l'efficacité du médicament seraient ainsi réduites progressivement et prises en compte pour l'extension de l'AMM. Cette procédure renforcerait la flexibilité dans le domaine des MTI dans l'objectif de maximiser l'impact positif des nouveaux médicaments sur la santé publique par l'accès rapide des patients aux

---

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2011/03/WC500104237.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2011/03/WC500104237.pdf) (dernier accès le 5/10/2017).

<sup>59</sup> EMA, Early dialogue with regulators and HTA bodies, 31 March 2016, EMA/187274/2016 Press Office :

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2016/03/WC500203950.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/03/WC500203950.pdf) (dernier accès le 5/10/2017).

<sup>60</sup> Article 14(9) du Règlement (CE) No 726/2004, *op. cit.*

<sup>61</sup> Article 14(7) du Règlement (CE) No 726/2004, *op. cit.* et Règlement (CE) n o 507/2006 de la Commission du 29 mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) No 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, JO L 92, 30.3.2006, p. 6–9.

<sup>62</sup> Article 14(8) du Règlement (CE) No 726/2004, *op. cit.*

<sup>63</sup> Aurélie MAHALATCHIMY, « Risques et médicaments de thérapie innovante : quelle réglementation en droit de l'Union européenne ? » in *La sécurité des produits de santé dans l'Union européenne*, Etudes de l'Institut de Recherche en droit Européen International et Comparé, (Etudes coordonnées par N. De Grove-Valdeyron), *op. cit.*

traitements innovants tout en collectant les preuves d'efficacité et de sécurité au cours de leurs utilisations réelles (« real-life evidence »)<sup>64</sup>. Dans ces cas, les essais cliniques ne vont pas nécessairement jusqu'en fin de phase 3 avant que le patient n'accède au médicament dans un contexte thérapeutique. Il s'agit donc de s'éloigner d'une « adhérence rigide à la médecine basée sur les preuves » qui serait « devenue irrationnelle »<sup>65</sup>, afin de s'approcher au mieux de la réalité et de ses multiples facettes grâce à la flexibilité.

Cette flexibilité issue de ces incitations présente certes l'avantage d'adapter les procédures à la complexité des médicaments innovants considérés afin de les rendre accessibles aux patients. Mais elle présente aussi des limites.

## B) Les limites de la flexibilité réglementaire

L'accès rapide ou précoce des patients aux traitements innovants afin de leur donner toutes les chances possibles (ou de leur éviter la perte d'une chance) et de répondre à leurs attentes en acceptant des preuves moins rigoureuses<sup>66</sup> s'accompagne certes, il faut le rappeler, d'une intensification des études post-AMM et d'un renforcement de la pharmacovigilance.

Cependant, si la flexibilité réglementaire est justifiée par une volonté d'accès rapide des patients à des traitements innovants, elle présente des limites tant pour ces patients que plus largement pour les citoyens européens.

Tout d'abord, tous les patients européens ont besoin de « connaissances et de réponses au sujet des médicaments qu'ils prennent et pas seulement d'accès »<sup>67</sup>. En effet, toutes ces nouvelles mesures impliquant plus de flexibilité apparaissent légitimes dans le cas de besoins médicaux non satisfaits, mais il semblerait qu'en pratique, elles ne soient pas toujours limitées à de telles circonstances<sup>68</sup>. De plus, tous les patients, y compris ceux qui souffrent de maladies rares et/ou graves (menaçant leurs vies) méritent d'accéder à des médicaments approuvés sur la base de preuves robustes de bénéfices et non pas seulement sur des espoirs ou des résultats provisoires d'essais cliniques<sup>69</sup>. A tout le moins, les patients devraient être informés du niveau de preuves justifiant l'accès rapide à un médicament innovant mais potentiellement inférieur aux attentes des patients s'agissant des exigences de sécurité et d'efficacité relatives à ce médicament.

---

<sup>64</sup> EMA, Final report on the adaptive pathways pilot, 28 July 2016 EMA/276376/2016 : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf) (dernier accès le 5/10/2017); Voir ce numéro: E. Rial Sebbag et C. Chabannon, *Thérapies cellulaires et « adaptative licencing »*.

<sup>65</sup> Keane M. It's time for change; commentary in response to feature article by Halpin et al. *J Med Ethics*. 2015 Dec;41(12):954-5. doi: 10.1136/medethics-2013-102002. Epub 2014 Feb 28.

<sup>66</sup> Woodcock J. Evidence vs. access: can twenty-first-century drug regulation refine the tradeoffs? *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 378–380.

<sup>67</sup> Gonsalves G, Zuckerman D “Commentary: Will 20th century patient safeguards be reversed in the 21st century?” *BMJ* 2015; 350 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h1500>

<sup>68</sup> Voir l'intéressante étude de Prescrire, « AMM fractionnées : projet dangereux de l'EMA, *La Revue Prescrire* avril 2016 : Tome 36, n°390

<sup>69</sup> Health Action International (HAI), the International Society of Drug Bulletins (ISDB) and Medicines in Europe Forum (MiEF), Marketing authorisation flexibilities that enable early access to medicines should only respond to true unmet medical needs and must protect patients' safety, Joint response to EMA public consultation, 30 September 2015: <http://haiweb.org/wp-content/uploads/2015/10/EMA-Consultation-Response-Conditional-Approval-Accelerated-Assessment.pdf>

Par ailleurs, la manière dont cette flexibilité réglementaire est mise en place peut inquiéter plus largement les citoyens européens. En effet, la plupart des nouvelles incitations sont issues de l'EMA, sans que la législation (en particulier le règlement MTI) n'ait été modifiée. Ainsi, si la procédure « Adaptive Pathways » était amenée à se généraliser, sa conformité avec l'exigence d'une AMM centralisée pourrait être questionnée. Pourtant, il convient de préciser que le règlement MTI lui-même insiste sur la nécessité de flexibilité dans le domaine des MTI. Dès lors, la mise en place de nouvelles procédures par l'EMA, doit-elle être considérée comme un moyen de contourner le processus européen législatif classique ? Une réponse positive n'est pas à exclure au regard de la nécessité d'agir pour faire évoluer le domaine dans des conditions moins contraignantes que la révision législative. Le contexte politique européen actuel apparaît en effet peu propice à une modification de la réglementation concernant les MTI, voire même serait susceptible de remettre en cause certaines de ces avancées. De telles actions de l'EMA apparaissent comme les plus adaptées au regard du contexte actuel, d'autant plus que la politique de transparence de l'EMA a été renforcée et que cette dernière a toujours consulté les parties intéressées pour l'adoption de ces mesures d'incitations. Néanmoins, ces actions aboutissent à contourner le processus législatif classique en mettant en jeu la démocratie européenne, comme cela a déjà été largement discuté s'agissant du pouvoir donné aux agences européennes<sup>70</sup>. Par ailleurs, la future relocalisation de l'agence à Amsterdam en raison du Brexit aura sans nul doute un impact sur la continuité des travaux en cours<sup>71</sup>.

Peut-être est-il nécessaire, pour conclure, de rappeler que la politique pharmaceutique européenne devrait avant tout tendre à la recherche de progrès thérapeutiques tangibles pour le patient. Dès lors, elle ne peut s'accommoder, sans garde-fous juridiques, et en particulier sans une exigence d'information adéquate des patients, d'une réduction des exigences d'évaluation des médicaments en se basant sur des résultats obtenus sur des critères intermédiaires d'évaluation lors d'essais cliniques de phase II, l'évaluation étant complétée après AMM avec des données « en vie réelle » ce qui caractérise, rappelons-le, le projet d'AMM fractionnées ou « adaptive pathways ». L'équilibre doit être trouvé entre l'accès rapide à des traitements innovants et la sécurité des patients ; et la flexibilité introduite par les incitations mises en place par l'EMA ne doit pas outrepasser la flexibilité prévue par le règlement MTI. Si seule la Cour pourrait, en dernier ressort, statuer sur le degré de flexibilité nécessaire, on peut douter de son enclin à trancher une question aussi délicate. Le débat éthique sur ce point est donc indispensable ; il doit continuer et être favorisé.

---

<sup>70</sup> Les Agences de l'Union européenne- Recherche sur les organismes communautaires décentralisés, Actes de la journée Guy Isaac du 8 juin 2001, Etudes de l'IREDE, Institut de Recherche Européenne de Droit Economique, Presses de l'Université des Sciences Sociales de Toulouse.

<sup>71</sup> EMA, EMA business continuity planning and impact of staff retention scenarios from the EMA staff survey, 26 September 2017 EMA/635491/2017.