

Bruxelles, le 28.3.2014
COM(2014) 188 final

RAPPORT DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPÉEN ET AU CONSEIL

**conformément à l'article 25 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et
du Conseil concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive
2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004**

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

RAPPORT DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPÉEN ET AU CONSEIL

conformément à l'article 25 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

1. INTRODUCTION

Les progrès scientifiques ont permis de créer un nouveau type de médicaments issus de la thérapie génique, de la thérapie cellulaire somatique ou de l'ingénierie tissulaire. Le règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments de thérapie innovante (ci-après le «règlement MTI») a été adopté en 2007 en vue d'établir un cadre commun pour la mise sur le marché des médicaments dits «de thérapie innovante» (ci-après les «MTI»)¹.

Le règlement MTI a été conçu pour garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine et pour assurer la libre circulation des MTI dans l'Union. Sa pierre angulaire est l'obligation d'obtenir une autorisation préalable de mise sur le marché pour tout MTI. Cette autorisation ne peut être accordée que si une évaluation scientifique du profil de qualité, d'efficacité et de sécurité démontre que les avantages l'emportent sur les risques. La demande d'autorisation de mise sur le marché doit être soumise à l'Agence européenne des médicaments (ci-après l'«Agence») et la décision finale est prise par la Commission. Cette procédure garantit que ces produits sont évalués par un organisme spécialisé (le comité des thérapies innovantes, ci-après le «CTI») et que l'autorisation de mise sur le marché est valable dans tous les États membres de l'Union.

Le règlement MTI a habilité l'Agence à formuler des recommandations scientifiques (ci-après les «classifications») quant à la question de savoir si un produit donné devrait être considéré comme un MTI. Il a aussi établi un nouvel instrument: la procédure de certification, destinée à favoriser les PME qui ont participé à la phase initiale du développement de MTI, mais qui n'ont pas eu les ressources nécessaires pour réaliser des essais cliniques. En particulier, le fait de certifier que la qualité et les aspects précliniques du développement sont conformes aux exigences réglementaires applicables était censé aider les PME à attirer des capitaux et à transférer plus facilement leurs activités de recherche vers des entités capables de commercialiser des médicaments.

Le règlement MTI est applicable depuis le 30 décembre 2008. Une période transitoire a toutefois été prévue pour les MTI déjà présents sur le marché de l'Union au moment de l'adoption du règlement. Plus précisément, les produits issus de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire somatique devaient être mis en conformité avec les dispositions du règlement le 30 décembre 2011 au plus tard, tandis que les produits issus de l'ingénierie tissulaire devaient être mis en conformité avec nouvelles exigences le 30 décembre 2012 au plus tard.

¹ 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 (JO L 324 du 10.12.2007, p. 121).

Dans le cadre du présent rapport, élaboré conformément à l'article 25 du règlement MTI, la Commission fait le point sur la situation des MTI dans l'Union et analyse l'incidence du règlement sur les thérapies innovantes. Le rapport tient compte des résultats de la consultation publique sur l'application du règlement MTI, qui a été réalisée par les services de la Commission (ci-après la «consultation publique»)².

2. ACTIVITES DE RECHERCHE ET DE DEVELOPPEMENT DANS LE DOMAINE DES THERAPIES INNOVANTES DANS L'UNION: ETAT DES LIEUX

Des recherches importantes sont menées dans l'Union dans le domaine des thérapies innovantes. Par exemple, jusqu'à 250 MTI différents ont été notifiés dans la base de données EudraCT³ entre 2004 et 2010.

La majeure partie de la recherche dans les thérapies innovantes est menée par des petites entreprises et des entités sans but lucratif, qui représentent près de 70 % des commanditaires d'essais cliniques de MTI notifiés via EudraCT, alors que les grandes entreprises pharmaceutiques prennent en charge moins de 2 % de l'ensemble des essais. De même, la plupart des demandes d'avis scientifiques adressées au CTI sont également présentées par des PME (voir partie 3.5).

Le processus qui va du lancement d'activités de recherche à la commercialisation d'un médicament accessible aux patients est généralement complexe. Seule une petite partie des molécules étudiées en vue de leur éventuelle utilisation comme médicaments finissent par obtenir une autorisation de mise sur le marché. La plupart n'atteignent même pas le stade de l'expérimentation sur l'homme, et ce pour diverses raisons (par exemple lorsque l'activité supposée de la molécule ou du mécanisme d'action n'est pas confirmée ou lorsque des études précliniques démontrent que le profil de sécurité n'est pas acceptable). On estime par ailleurs qu'en moyenne, moins d'un quart des molécules soumises à des essais cliniques obtiennent une autorisation de mise sur le marché. Il n'est pas rare que le délai entre l'identification d'une substance active et l'autorisation du médicament dépasse dix ans.

Les spécificités des thérapies innovantes sont une source de difficultés supplémentaires pour les concepteurs de MTI. Par exemple, en raison de la variabilité des matériaux de base, il est difficile de prouver l'homogénéité du produit. De même, la petite taille des lots généralement disponibles et leur courte durée de stabilité (quelques heures à quelques jours) rendent parfois impossible toute expérimentation approfondie. En outre, il n'est pas toujours possible de réaliser des essais cliniques à contrôle aléatoire, notamment lorsque l'administration du produit exige une intervention chirurgicale (c'est le cas de la majorité des produits issus de l'ingénierie tissulaire) ou qu'il n'existe pas d'autre traitement.

Le développement des MTI est aussi entravé par le fait que les équipes de recherche ont souvent du mal à surmonter l'écueil que constituent les procédures d'autorisation de mise sur le marché, en raison de moyens financiers ou de connaissances réglementaires insuffisantes. Le rendement incertain des investissements représente lui aussi un frein majeur pour les investisseurs.

² http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/2013_04_03_pc_summary.pdf

³ Base de données regroupant tous les essais cliniques entamés dans l'Union après le 1^{er} mai 2004.

3. APERÇU DE L'APPLICATION DU REGLEMENT MTI ENTRE LE 1^{ER} JANVIER 2009 ET LE 30 JUIN 2013

Le règlement MTI joue un rôle important dans la protection des patients contre les traitements scientifiquement infondés. Il a aussi établi un cadre commun pour l'évaluation des thérapies innovantes dans l'Union.

La mise au point de thérapies innovantes n'en est encore qu'à ses balbutiements et seuls quatre MTI ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. L'intensification marquée de l'activité du CTI en matière d'avis scientifiques et de classifications, de même que la multitude d'essais cliniques portant sur des MTI, témoignent du dynamisme de ce secteur de la recherche.

3.1. Un organisme spécialisé et un cadre réglementaire adapté

La mise en place du CTI, conformément à l'article 20 du règlement, a été une étape essentielle dans la mise en œuvre du règlement MTI. Ce comité regroupe certains des meilleurs experts de l'Union en matière d'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des MTI. Il s'est réuni pour la première fois en janvier 2009. En outre, un groupe de coopération a été établi en novembre 2010 entre le CTI et les organismes notifiés dans le domaine des dispositifs médicaux afin de fournir au CTI des conseils sur les MTI combinés⁴.

Le règlement MTI habilite la Commission à adopter des exigences spécifiques en ce qui concerne le contenu des demandes d'autorisation de mise sur le marché, les bonnes pratiques de fabrication, les bonnes pratiques cliniques et la traçabilité des MTI. Une modification de la partie IV de l'annexe de la directive 2001/83/CE, adoptée le 14 septembre 2009, a permis d'adapter certaines exigences en ce qui concerne le contenu des demandes d'autorisation de mise sur le marché de MTI⁵. En outre, une ligne directrice révisée concernant les bonnes pratiques de fabrication et contenant des adaptations spécifiques pour les MTI s'applique depuis le 31 janvier 2013⁶. En revanche, la question de l'adoption d'exigences spécifiques applicables aux bonnes pratiques cliniques et à la traçabilité reste en suspens, puisqu'il a été jugé nécessaire d'acquérir davantage d'expérience en la matière afin de mieux définir les types d'adaptations nécessaires⁷.

Des dispositions spécifiques relatives à la procédure de certification ont été adoptées par l'intermédiaire du règlement (CE) n° 668/2009 de la Commission du 24 juillet 2009⁸.

3.2. Autorisations de mise sur le marché

Au 30 juin 2013, l'Agence avait reçu dix demandes d'autorisation de mise sur le marché de MTI. Cinq d'entre elles concernaient des produits qui se trouvaient déjà sur le marché de l'Union.

⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/12/WC500099532.pdf

⁵ Directive 2009/120/CE de la Commission modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante (JO L 242 du 15.9.2009, p. 3).

⁶ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-an2_2012-06_en.pdf.

⁷ Les services de la Commission ont toutefois publié certaines recommandations relatives aux bonnes pratiques cliniques (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf).

⁸ Règlement (CE) n° 668/2009 de la Commission du 24 juillet 2009 mettant en œuvre le règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil pour ce qui est de l'évaluation et de la certification des données sur la qualité et des données non cliniques concernant les médicaments de thérapie innovante développés par les micro, petites et moyennes entreprises (JO L 194 du 25.7.2009, p. 7).

Quatre ont franchi toutes les étapes de la procédure et se sont vu octroyer une autorisation de mise sur le marché par la Commission:

- **ChondroCelect**, produit issu de l'ingénierie tissulaire indiqué pour la réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques des condyles fémoraux du genou chez l'adulte⁹;
- **Glybera**, médicament issu de la thérapie génique indiqué chez les patients adultes présentant un diagnostic de déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) et souffrant de crises de pancréatite sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides¹⁰;
- **MACI**, MTI combiné indiqué pour la réparation des lésions symptomatiques et d'épaisseur totale touchant le cartilage du genou (grades III et IV sur l'échelle modifiée d'Outerbridge), d'une surface de 3 à 20 cm², chez des patients adultes dont le squelette est mature¹¹;
- **Provenge**, médicament issu de la thérapie cellulaire somatique indiqué pour le traitement du cancer de la prostate métastatique (non viscéral) résistant à la castration, asymptomatique ou très peu symptomatique, chez les hommes adultes chez lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée¹².

En revanche, quatre demandes d'autorisation de mise sur le marché n'ont pas abouti. L'une d'elles visait un produit qui se trouvait déjà sur le marché avant l'entrée en vigueur du règlement MTI.

Au 30 juin 2013, deux demandes d'autorisation de mise sur le marché étaient en cours d'évaluation par le CTI.

3.3. Classifications

Au 30 juin 2013, le CTI avait reçu 87 demandes et émis 81 recommandations de classification¹³. Près de la moitié des demandes de classification reçues provenaient de PME, et 15 % supplémentaires émanaient d'organisations sans but lucratif. Les demandes de classification soumises par de grandes entreprises pharmaceutiques représentaient environ 5 % de l'ensemble des demandes.

3.4. Certifications

Au 30 juin 2013, seules trois demandes de certification avaient été soumises à l'Agence. Deux d'entre elles concernaient exclusivement des données sur la qualité, tandis que la troisième portait sur la qualité et les données non cliniques. Le CTI a accordé la certification dans les trois cas.

⁹ Décision d'exécution C(2009) 7726 de la Commission du 5.10.2009 portant autorisation de mise sur le marché du «ChondroCelect».

¹⁰ Décision d'exécution C(2012) 7708 de la Commission du 25.10.2012 portant autorisation de mise sur le marché du «Glybera».

¹¹ Décision d'exécution C(2013) 4190 de la Commission du 27.6.2013 portant autorisation de mise sur le marché du «Maci».

¹² Décision d'exécution C(2013) 5841 de la Commission du 6.9.2013 portant autorisation de mise sur le marché du «Provenge».

¹³ La procédure de classification était en cours pour les six demandes restantes.

3.5. Avis scientifique

Au 30 juin 2013, l'Agence avait rendu des avis scientifiques concernant des MTI à 93 reprises, et ce à l'égard de 65 produits différents. Plus de 60 % des demandes d'avis scientifiques ont été soumises par des PME et 6 % supplémentaires par des universités. Les demandes émanant de grandes entreprises pharmaceutiques ont représenté moins de 10 % de l'ensemble des demandes.

Il convient en outre de noter que sept des dix demandeurs d'autorisation de mise sur le marché avaient auparavant sollicité un avis scientifique.

4. ANALYSE

La contribution du règlement MTI à la santé publique pourrait être mesurée à l'aune de deux paramètres: 1) la disponibilité de nouveaux MTI sur le marché de l'Union et 2) le degré d'efficacité et de sécurité des MTI autorisés.

Si les exigences énoncées par le règlement MTI semblent suffisamment strictes pour garantir que les produits autorisés présentent un bon profil de qualité, d'efficacité et de sécurité, il convient néanmoins d'examiner si le niveau élevé de protection de la santé publique que le règlement est censé favoriser n'est pas compromis par la mise sur le marché de produits présentant des caractéristiques propres aux MTI, mais commercialisés en dehors du cadre du règlement MTI (par exemple en vertu du cadre réglementaire applicable aux tissus et aux cellules, aux dispositifs médicaux, etc.).

Il y a également lieu de déterminer s'il est possible de faciliter l'accès des patients à un plus grand nombre de MTI.

4.1. L'incidence du règlement MTI sur la disponibilité des MTI existants

4.1.1 *Les thérapies innovantes disponibles dans l'Union avant l'entrée en vigueur du règlement MTI*

Il est difficile d'obtenir des chiffres précis sur le nombre de médicaments de thérapie innovante disponibles sur le marché de l'Union avant l'entrée en vigueur du règlement MTI. Cette situation s'explique en partie par les difficultés inhérentes à l'application de la définition des «MTI» (voir partie 4.3).

Les États membres ont notifié 31 MTI commercialisés légalement sur le marché de l'Union avant l'entrée en vigueur du règlement MTI¹⁴. Ce chiffre doit être considéré avec prudence car, d'une part, le même produit peut avoir été notifié par plusieurs États membres et, d'autre part, tous les États membres n'ont pas été en mesure d'effectuer des notifications. Même en ce qui concerne les États membres ayant effectué des notifications, il n'est pas exclu que les chiffres communiqués soient incomplets, étant donné que certains produits peuvent avoir été mis sur le marché en tant que tissus/cellules ou dispositifs médicaux, alors qu'ils auraient pu relever de la définition des MTI.

Il convient de noter que certains États membres ont indiqué qu'aucun MTI n'était disponible sur leur territoire avant l'entrée en vigueur du règlement MTI, cette indisponibilité étant plus fréquente dans les petits États membres.

¹⁴ Données centralisées issues des enquêtes réalisées par l'Agence européenne des médicaments en 2007 et 2009.

4.1.2 *Les thérapies innovantes après l'entrée en vigueur du règlement MTI*

Le faible nombre de demandes d'autorisation de mise sur le marché soumises à l'Agence (voir partie 3.2) indique que de nombreux concepteurs de MTI disponibles sur le marché avant l'entrée en vigueur du règlement MTI n'avaient pas demandé d'autorisation de mise sur le marché.

D'après les données fournies par les États membres, une soixantaine de dérogations à l'obligation d'obtenir une autorisation de mise sur le marché avant la commercialisation de produits de thérapies innovantes ont été accordées jusqu'en avril 2012¹⁵, au titre de l'article 3, paragraphe 7 (dans le cadre de l'«exemption hospitalière»), et d'autres dispositions de la directive 2001/83/CE, notamment son article 5¹⁶.

L'effet de l'entrée en vigueur du règlement MTI sur la disponibilité de traitements déjà disponibles auparavant est donc difficile à établir dans la pratique.

D'une part, de nombreux MTI existants continuent à être utilisés sans autorisation de mise sur le marché en vertu des dérogations accordées par les États membres (exemption hospitalière ou autre).

D'autre part, la plupart des MTI notifiés par les États membres comme étant déjà commercialisés sur leur territoire avant l'entrée en vigueur du règlement MTI étaient des produits contenant des chondrocytes (16 sur 31). Étant donné que l'autorisation de mise sur le marché en vertu du règlement MTI est valable dans tous les États membres et que deux autorisations de mise sur le marché ont été accordées pour des produits contenant des chondrocytes, l'application du règlement MTI aurait en réalité pu permettre une couverture plus vaste du territoire de l'Union en ce qui concerne ces produits.

4.2. **Exemption hospitalière**

Le règlement MTI habilite les États membres à autoriser l'utilisation de MTI spécialement conçus et préparés de façon ponctuelle en l'absence d'une autorisation de mise sur le marché, à condition que le produit soit utilisé dans un hôpital pour un patient déterminé et sous la responsabilité professionnelle d'un médecin¹⁷. En vertu de cette «exemption hospitalière», les exigences nationales appliquées en matière de qualité, de traçabilité et de pharmacovigilance doivent être équivalentes à celles qui sont requises pour les médicaments autorisés.

L'«exemption hospitalière» permet d'administrer aux patients un MTI dans des conditions contrôlées lorsqu'il n'existe pas de médicament autorisé. En outre, elle facilite la recherche et le développement dans le domaine des thérapies innovantes pour les organisations sans but lucratif (comme les universités et les hôpitaux) et peut constituer une source d'informations précieuse préalablement à une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Toutefois, l'expérience acquise depuis l'entrée en vigueur du règlement montre qu'un recours excessif à l'exemption hospitalière risquerait de freiner la soumission de demandes d'autorisation de mise sur le marché. Plus précisément, les MTI faisant

¹⁵ http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/07_2_pc_atmp_2013.pdf

¹⁶ Aux termes de l'article 5, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, un État membre peut exclure des dispositions de la directive les 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.

¹⁷ Article 28, paragraphe 2, du règlement MTI, modifiant l'article 3 de la directive 2001/83/CE.

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.

Si l'exemption hospitalière devenait le mode habituel de commercialisation des thérapies innovantes, cela aurait des conséquences néfastes pour la santé publique. 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 transmise aux autorités d'un autre État membre dans lequel le même type de produit pourrait également être utilisé dans le cadre d'une exemption hospitalière. En outre, le traitement ne serait pas accessible à tous les patients dans l'ensemble de l'Union.

Il est donc 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.

Le manque d'harmonisation des conditions imposées par les États membres pour l'application de l'exemption fait également partie des préoccupations formulées dans le cadre de la consultation publique. Cette dérogation est utilisée de manière très différente d'un État membre à l'autre, en partie à cause des interprétations hétérogènes de la notion de préparation «ponctuelle». Par exemple, certains États membres interprètent cette notion de manière restrictive et plafonnent le nombre de patients, tandis que d'autres ne fixent pas de limites et appliquent la dérogation au cas par cas.

La clarification des conditions dans lesquelles l'exemption hospitalière est possible ainsi que des exigences applicables à cet égard pourrait contribuer à améliorer le fonctionnement du marché intérieur des thérapies innovantes. Dans ce contexte, il convient d'accorder une attention particulière à la communication des résultats, et notamment des résultats négatifs, afin que les patients ne soient pas exposés inutilement à des traitements dangereux ou inefficaces.

D'autres questions qui mériteraient d'être clarifiées concernent entre autres:

- le rôle des dispositions dérogatoires de la directive 2001/83/CE autres que l'exemption hospitalière (et notamment les dispositions de l'article 5, paragraphe 1) dans le contexte des MTI,
- le rôle que les données résultant de l'utilisation d'un produit en vertu d'une exemption hospitalière pourraient jouer dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

4.3. Champ d'application du règlement et classification des MTI

4.3.1. Champ d'application du règlement MTI

Trois types de médicaments sont considérés comme des MTI: les produits issus de la thérapie génique, ceux qui sont issus de la thérapie cellulaire somatique et ceux qui sont issus de l'ingénierie tissulaire. La classification d'un produit dans l'une ou l'autre de ces catégories peut nécessiter une évaluation scientifique complexe. Plus précisément, il peut être difficile de déterminer si la manipulation d'une matière vivante doit être considérée comme substantielle. Même la question de savoir si les cellules ou tissus sont destinés à remplir la même fonction chez le donneur et chez le receveur peut être difficile à trancher dans certains cas (c'est par exemple le cas pour la matière issue de la moelle osseuse).

L'expérience tirée de l'application des définitions des différentes catégories de MTI par le CTI montre que certains aspects de la définition pourraient être clarifiés de manière à ce que les définitions juridiques reflètent mieux la réalité scientifique sous-jacente.

Étant donné que les thérapies innovantes sont susceptibles de faire l'objet de progrès scientifiques rapides, il convient en outre de veiller à l'actualisation constante de la définition de la thérapie génique, de la thérapie cellulaire somatique et de l'ingénierie tissulaire. De nouveaux produits innovants, qui ne sont pas clairement couverts par les dispositions existantes, sont mis au point. Par exemple, la mise au point de dispositifs permettant de recueillir des cellules ou des tissus, de les transformer en milieu confiné et de les réinjecter dans le corps du donneur en une seule et même procédure soulève des questions quant à la manière dont ces traitements devraient être réglementés (en particulier dans le cas d'une utilisation non homologue).

4.3.2. Classification

De plus en plus de produits biologiques innovants présentent des caractéristiques susceptibles d'être couvertes par différentes réglementations (relatives par exemple aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux produits cosmétiques ou aux tissus et cellules). Il est essentiel de définir clairement la réglementation applicable aux nouveaux produits pour garantir un niveau approprié de protection de la santé publique. De plus, les concepteurs doivent bien comprendre le cadre réglementaire qui s'appliquera à leurs produits afin de pouvoir adapter la conception aux exigences pertinentes.

Or, il est déjà arrivé que les autorités compétentes des États membres parviennent à des conclusions divergentes quant à la question de savoir si un produit devrait ou non être considéré comme un MTI. Les disparités existant dans l'Union en ce qui concerne la classification des MTI ont également soulevé des préoccupations dans le cadre de la consultation publique réalisée par les services de la Commission en amont du présent rapport.

Le fait qu'un même produit puisse être soumis à des exigences différentes d'un État membre à l'autre implique que le niveau de protection de la santé publique varie en fonction du lieu de résidence du patient. Non seulement la commercialisation d'un même produit sous des régimes réglementaires différents n'est pas souhaitable sur le plan de la santé publique, mais en plus, elle fait obstacle aux mesures d'incitation en faveur de la mise au point de MTI. En premier lieu, les incertitudes liées au potentiel de marché d'un produit découragent les investissements. En deuxième lieu, les classifications divergentes d'un même produit faussent la concurrence entre les

concepteurs. En troisième et dernier lieu, l'application de prescriptions réglementaires différentes d'un pays à l'autre de l'Union entrave la libre circulation de ces produits.

Le règlement MTI a chargé l'Agence de formuler des recommandations scientifiques concernant la classification en tant que thérapie innovante. Les avis sont fournis à titre gratuit et n'ont pas de caractère contraignant.

Le mécanisme de classification prévu par le règlement MTI comporte deux points forts: premièrement, l'évaluation centralisée offre un point de vue unique pour l'ensemble de l'Union et assure la sécurité juridique; deuxièmement, la gratuité du service a incité les petites entreprises à utiliser ce mécanisme (voir partie 3.3). Selon la Commission, il s'agit là d'un résultat positif, puisqu'il peut contribuer à garantir que le processus de conception de ces produits obéit dès le début à des règles qui maximisent les chances d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Toutefois, le mécanisme de classification actuel comporte aussi certaines lacunes. Tout d'abord, une conclusion du CTI classant un produit dans la catégorie des MTI peut ne pas être prise en compte par un concepteur qui déciderait de commercialiser un produit sans générer de données relatives à son efficacité et à sa sécurité et/ou sans respecter les exigences de qualité et de pharmacovigilance propres aux médicaments. L'autre défaut du système actuel tient au fait que les autorités compétentes des États membres n'ont pas la possibilité de solliciter l'avis du CTI lorsqu'elles se demandent si un produit devrait être considéré comme un MTI.

4.4. Exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché de MTI

4.4.1. Considérations générales

Le règlement MTI s'appuie sur les procédures, notions et exigences applicables aux médicaments chimiques. Or, les caractéristiques des MTI sont très différentes de celles des médicaments chimiques. En outre, à la différence des médicaments chimiques, la recherche en matière de thérapies innovantes est majoritairement conduite par des universités, des organisations sans but lucratif et des PME qui n'ont que peu de ressources financières et connaissent souvent mal le système réglementaire applicable aux médicaments.

La directive 2009/120/CE de la Commission prévoit des exigences adaptées en ce qui concerne les informations que les demandeurs doivent fournir lorsqu'ils sollicitent une autorisation de mise sur le marché pour un MTI. La possibilité de recourir à une approche fondée sur le risque pour déterminer l'étendue des données sur la qualité ainsi que celle des données cliniques et non cliniques est également envisagée.

Toutefois, la consultation publique révèle une aspiration générale à davantage de souplesse, notamment dans le domaine de la qualité, afin que les exigences relatives à la demande d'autorisation de mise sur le marché tiennent dûment compte des progrès scientifiques et des spécificités des MTI. Ce point de vue émane de répondants représentant l'industrie, les patients, les hôpitaux, les universités et les organisations sans but lucratif.

Outre les éventuelles adaptations spécifiques des exigences relatives aux données sur la qualité ou l'efficacité/la sécurité, il a été proposé d'explorer aussi d'autres pistes pour réduire les coûts liés aux obligations réglementaires, dans le but de donner un coup de pouce aux thérapies innovantes. Ainsi, plusieurs des personnes interrogées lors de la consultation publique ont suggéré la création d'une autorisation de mise sur

le marché qui serait octroyée sur la base de données limitées et destinée à être utilisée dans un contexte restreint, notamment pour répondre à des besoins médicaux insatisfaits. Les données tirées des utilisations en contexte restrictif permettraient ensuite d'étendre l'autorisation de mise sur le marché jusqu'à en faire une autorisation classique.

4.4.2. *Le cas des MTI autologues*

Dans le cas des produits autologues, les cellules/tissus sont prélevés sur un patient, puis traités ou multipliés, et enfin réintroduits dans le corps du même patient. La matière première (à savoir les cellules/tissus) diffère d'un patient à l'autre et le procédé de fabrication de ces produits présente donc des spécificités que d'autres médicaments n'ont pas.

Or, tous les produits autologues ne présentent pas les mêmes difficultés de fabrication. À cet égard, il convient de distinguer deux scénarios distincts. Dans le premier cas de figure, les produits autologues pour lesquels les cellules/tissus du patient sont transportés vers une entreprise pharmaceutique; le médicament final est ensuite livré à l'hôpital, la greffe ou l'injection se faisant chez le même patient. ChondroCelect, MACI et Provenge, qui ont fait l'objet d'une procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché, font partie de cette catégorie de MTI autologues. Dans le second cas, les cellules/tissus du patient sont manipulés au sein de l'hôpital (par exemple au moyen de dispositifs médicaux conçus pour séparer et manipuler les cellules), puis réadministrés au même patient.

Lors de la consultation publique, certains répondants ont considéré que les MTI autologues ne devraient pas être réglementés comme des médicaments. S'il est vrai que cette approche permettrait de réduire les coûts de conception liés à l'utilisation de ces produits, la Commission estime que la nécessité d'assurer un niveau adéquat de protection de la santé publique doit l'emporter sur les considérations économiques.

Le fait de réglementer ces produits comme des médicaments garantit que leur rapport bénéfices/risques a été jugé positif par un organisme indépendant et hautement spécialisé, que les patients font l'objet d'un suivi après le traitement et que les professionnels de la santé peuvent avoir connaissance des effets durables du traitement (en matière non seulement de sécurité, mais aussi d'efficacité).

Il importe néanmoins que les exigences applicables aux produits autologues soient proportionnées et adaptées à leurs spécificités. Si les produits autologues fabriqués au sein de l'hôpital avant leur administration au patient devaient respecter les mêmes exigences en matière de contrôle de la qualité et de fabrication que les médicaments chimiques normalisés, leur mise au point serait entravée dans la pratique, puisque chaque traitement devrait s'accompagner d'un certificat de libération des lots et chaque hôpital devrait être titulaire d'une licence de fabrication.

4.4.3. *Le cas des MTI combinés*

Un MTI combiné est un MTI qui contient des cellules ou des tissus viables et intègre directement un ou plusieurs dispositifs médicaux. Les MTI comportant un dispositif, mais contenant des cellules ou des tissus non viables sont également considérés comme des MTI combinés dès lors que l'action des cellules ou tissus sur le corps humain prime celle du dispositif.

Les règles actuelles prévoient que l'évaluation scientifique finale des MTI combinés incombe au CTI. Toutefois, en ce qui concerne le dispositif, l'Agence doit se fonder

sur l'évaluation des organismes notifiés (si celle-ci existe). Si aucune évaluation n'est disponible auprès des organismes notifiés, l'Agence est en principe tenue de consulter un organisme notifié, à moins que le CTI ne juge cette démarche inutile.

La consultation publique a montré que l'évaluation séparée du dispositif médical et du médicament est globalement perçue comme une charge excessive lorsque le dispositif n'est pas commercialisé séparément. En effet, les répondants se sont montrés très favorables au principe d'une évaluation unique (par le CTI) pour les MTI dans lesquels le dispositif fait partie intégrante du produit (c'est-à-dire tous les MTI combinés). La consultation publique a aussi révélé que les parties intéressées ont du mal à comprendre l'interaction entre l'Agence et les organismes notifiés dans la pratique.

Par ailleurs, la consultation a mis en évidence un risque existant dans le cadre actuel, à savoir que les concepteurs pourraient être davantage tentés d'utiliser des dispositifs médicaux déjà autorisés (même s'ils envisagent une utilisation différente de celle qui est prévue pour le MTI combiné) que de mettre au point des dispositifs nouveaux et mieux ciblés, pensant peut-être que le choix d'un dispositif portant le marquage «CE» permettra d'alléger la procédure réglementaire.

4.5. Procédure d'autorisation de mise sur le marché

Le règlement MTI exige que les demandes d'autorisation de mise sur le marché des thérapies innovantes soient soumises à l'Agence. L'évaluation scientifique de ces demandes fait intervenir jusqu'à cinq comités. Plus précisément:

- i) le CTI évalue la demande d'autorisation de mise sur le marché et donne son avis au comité des médicaments à usage humain;
- ii) le comité des médicaments à usage humain adopte un avis qui est transmis à la Commission;
- iii) le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance fournit des recommandations sur des questions de pharmacovigilance au comité des médicaments à usage humain;
- iv) le comité pédiatrique intervient sur les aspects relatifs aux obligations imposées par le règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil¹⁸;
- v) enfin, le comité des médicaments orphelins donne des avis scientifiques à la Commission sur les aspects relatifs à l'application des incitations relatives aux médicaments orphelins (par conséquent, ce comité n'intervient que si le demandeur sollicite le statut de médicament orphelin).

La procédure actuelle d'autorisation de mise sur le marché s'est avérée difficile à gérer dans la pratique, et elle est déconcertante pour les demandeurs potentiels, qui n'ont généralement aucune connaissance de la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché. À cet égard, la consultation publique a montré que la procédure qu'applique l'Agence pour évaluer les MTI est jugée trop fastidieuse, notamment par les PME et les organisations sans but lucratif.

En somme, l'expérience acquise depuis l'entrée en vigueur du règlement MTI indique qu'il est possible de rationaliser la procédure d'évaluation des MTI. La

¹⁸

Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1).

simplification de cette procédure devrait non seulement présenter des avantages pour les demandeurs potentiels, mais aussi garantir une évaluation sérieuse de ces produits complexes et une répartition claire des responsabilités au sein de l'Agence dans la réalisation de cette tâche.

4.6. Certification

La certification des données sur la qualité et des données non cliniques par l'Agence est un instrument d'un nouveau genre destiné à aider les PME à attirer des investissements ou à obtenir les recettes nécessaires pour concevoir des MTI. Par analogie avec les réductions appliquées dans le cas des avis scientifiques, l'Agence a appliqué une réduction de 90 % sur les redevances afférentes aux demandes de certification soumises par des PME¹⁹.

Or, il est décevant de constater que seul un très petit nombre de demandes de certification ont été présentées. Le faible recours à la procédure de certification s'explique en partie par le fait que les entités non commerciales sont exclues du système de certification. L'élargissement de la catégorie de demandeurs pouvant solliciter une certification contribuerait donc probablement à accroître la valeur de cet instrument.

En outre, les résultats de la consultation publique et de l'enquête réalisée par l'EMA²⁰ montrent que la valeur de la certification pourrait augmenter pour peu qu'il soit procédé à quelques changements, par exemple si le lien entre la certification et la procédure d'autorisation de mise sur le marché était clarifié ou si le système de certification était étendu à d'autres parties du dossier (à savoir les aspects cliniques).

4.7. Avis scientifique

Il est important que les concepteurs de MTI et les autorités soient en contact dès les premières phases du processus, afin que les activités de conception soient organisées au mieux pour maximiser les chances d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Il est crucial que les concepteurs qui ne sont pas familiarisés avec les procédures d'autorisation de mise sur le marché sachent dès les premières étapes de la conception quelles sont les exigences à respecter pour démontrer l'efficacité et la sécurité du produit.

Afin d'inciter les concepteurs de MTI à discuter de la mise au point de leurs produits avec l'Agence, le règlement MTI a prévu d'importantes réductions de redevances pour les demandes d'avis scientifiques. Cette réduction a atteint 90 % dans le cas des PME.

Le grand nombre de demandes d'avis scientifiques reçues par l'Agence au cours de la période considérée dans le présent rapport constitue une évolution positive qui peut contribuer à transposer les activités de recherche en médicaments. Il est particulièrement important de souligner que la majorité des demandes d'avis scientifiques ont été soumises par des PME (voir partie 3.5). La forte réduction des redevances accordée aux PME a donc porté ses fruits.

A contrario, le fait que certaines organisations sans but lucratif ne puissent pas bénéficier de ces réductions a été critiqué lors de la consultation publique. Le faible pourcentage de demandes d'avis scientifiques émanant des universités (6 %) donne à penser qu'une réduction des redevances analogue à celle qui est appliquée aux PME

¹⁹

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500146978.pdf

²⁰

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf

pourrait encourager les chercheurs travaillant en milieu universitaire (ou dans un autre contexte sans but lucratif) à solliciter un avis scientifique de la part de l'Agence.

4.8. Réductions du montant des redevances perçues pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché et obligations postérieures à la mise sur le marché

Le montant des redevances liées aux demandes d'autorisation de mise sur le marché et aux activités postérieures à la mise sur le marché (au cours de la première année suivant l'octroi de l'autorisation) a été réduit de 50 % pour les PME et les hôpitaux chaque fois que les MTI concernés présentaient un intérêt de santé publique. Ces réductions étaient cependant limitées dans le temps et ne s'appliquent plus.

Il est difficile de tirer des conclusions générales sur l'impact de la réduction du montant des redevances, car seules deux autorisations de mise sur le marché ont été octroyées au cours de la période de validité desdites réductions. Toutefois, en règle générale, les coûts liés à des activités postérieures à la mise sur le marché peuvent être très importants, en particulier si de nombreuses obligations postérieures à la mise sur le marché sont imposées. Ces coûts peuvent être trop lourds pour les petites entreprises, surtout tant que le médicament ne génère pas encore de recettes (c'est-à-dire en attendant l'aval des organismes nationaux compétents pour les procédures de remboursement).

5. CONCLUSIONS

Les thérapies innovantes peuvent apporter d'immenses bénéfices aux patients. Toutefois, de nombreuses inconnues subsistent et il est donc important de mettre en place des contrôles adéquats afin d'éviter toute conséquence néfaste pour la santé publique.

Le règlement MTI protège les patients en exigeant que les MTI fassent l'objet d'un examen indépendant réalisé par les meilleurs experts de l'Union sur la base de normes élevées en matière de qualité, d'efficacité et de sécurité avant d'être mis à la disposition des patients.

Or, des exigences excessives pourraient avoir des conséquences néfastes pour la santé publique, puisqu'elles risqueraient d'empêcher la mise au point de traitements efficaces qui répondraient à des besoins médicaux insatisfaits. Une réglementation dans ce domaine devrait permettre de créer les conditions qui facilitent l'émergence de nouveaux médicaments tout en garantissant un haut niveau de protection de la santé publique. De même, il est important que le cadre réglementaire soit adapté à la rapidité des progrès scientifiques.

L'expérience accumulée depuis l'entrée en vigueur du règlement MTI montre qu'il est possible d'aider la recherche à mettre au point des MTI accessibles aux patients dans l'ensemble de l'Union tout en maintenant un niveau élevé de protection de la santé publique, et notamment:

- de clarifier le champ d'application du règlement MTI en affinant les définitions actuelles des MTI et en réfléchissant au cadre réglementaire approprié qui permettrait de couvrir les nouveaux produits innovants échappant aux dispositions existantes,

- d'envisager des mesures visant à éviter les disparités dans la classification des MTI au sein de l'Union,
- de clarifier les conditions d'application de l'exemption hospitalière et le rôle des données ainsi obtenues dans le cadre des procédures d'autorisation de mise sur le marché,
- de réviser les conditions d'autorisation des MTI en vue de garantir que les exigences applicables en la matière sont proportionnées et bien adaptées aux spécificités de ces médicaments, en prêtant une attention particulière aux produits autologues,
- de rationaliser le processus d'autorisation de mise sur le marché,
- d'élargir la procédure de certification et de clarifier le lien entre la certification et la procédure d'autorisation de mise sur le marché,
- de créer un environnement plus favorable aux concepteurs de MTI travaillant dans une université ou dans un organisme sans but lucratif, y compris en les encourageant à prendre contact au plus tôt avec les autorités grâce à l'application de la réduction des redevances pour les avis scientifiques et en étendant le système de certification à ces concepteurs,
- d'envisager d'éventuelles réductions de redevances visant à atténuer l'impact financier des obligations postérieures à la mise sur le marché.