HAL
open science

Comparaison de la Réglementation Européenne et Américaine pour l'enregistrement et le maintien d'une Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament (hors génériques, homéopathie, médicaments orphelins, médicaments biologiques)

Aude Rayneau

To cite this version:

Aude Rayneau. Comparaison de la Réglementation Européenne et Américaine pour l'enregistrement et le maintien d'une Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament (hors génériques, homéopathie, médicaments orphelins, médicaments biologiques). Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01733247

HAL Id: hal-01733247

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733247

Submitted on 14 Mar 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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

Comparaison de la Réglementation Européenne et Américaine pour l'enregistrement et le maintien d'une Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament

(hors génériques, homéopathie, médicaments orphelins, médicaments biologiques)

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 05 juillet 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Aude RAYNEAU**
née le 29 octobre 1984 à Deauville (14)

Membres du Jury

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur, Faculté de Pharmacie, Nancy

Juges : Mme Colette ZINUTTI, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie, Nancy
Mme Bénédicte CHAUVIN, Docteur en Pharmacie
Mr Luc FERRARI, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Mobilité ERASMUS et Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement : Pharmaceutique Hospitalier Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Gérald CATAU
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER ..... Pharmacie clinique
Alain BAGREL ..... Biochimie
Jean-Claude BLOCK ..... Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE ..... Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ..... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER ..... Microbiologie environnementale
Max HENRY ..... Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU ..... Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE ..... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR ..... Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER ..... Biochimie
Pierre LEROY ..... Chimie physique générale
Philippe MAINCENT ..... Pharmacie galénique
Alain MARSURA ..... Chimie thérapeutique
Patrick MENU ..... Physiologie
Jean-Louis MERLIN ..... Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS ..... Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN ..... Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON ..... Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS ..... Parasitologie
Mariette BEAUD ..... Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT ..... Communication et santé
Isabelle BERTRAND ..... Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN ..... Chimie thérapeutique
François BONNEAUX ..... Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER ..... Chimie Physique
Cédric BOURA ..... Physiologie
Jean-Claude CHEVIN ..... Chimie générale et minérale
Igor CLAROT ..... Chimie analytique
Joël COULON ..... Biochimie
Sébastien DADE ..... Bio-informatique
Dominique DECOLIN ..... Chimie analytique
Béatrice DEMORE ..... Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU ..... Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY ..... Chimie thérapeutique
François DUPUIS ..... Pharmacologie
Raphaël DUVAL ..... Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE ..... Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ ..... Biophysique-acoustique
Luc FERRARI ..... Toxicologie
Stéphane GIBAUD ..... Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT ..... Chimie organique
Frédéric JORAND ..... Santé et environnement

Olivier JOUBERT ..... Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ ..... Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT ..... Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI..... Hématologie biologique
Christophe MERLIN ..... Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU ..... Pharmacognosie
Maxime MOURER..... Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS ..... Informatique
Christine PERDICAKIS ..... Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO ..... Pharmacologie
Virginie PICHON ..... Biophysique
Anne SAPIN..... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER ..... Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY ..... Santé publique
Gabriel TROCKLE ..... Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER..... Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU ..... Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI ..... Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER ..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD ..... Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET ..... Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N’ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon Directeur et Président de thèse,
Monsieur Philippe MAINCENT,
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail,
Pour l'aide apportée dans le suivi de ce projet,
Avec ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

A Madame Colette ZINUTTI,
Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Pour avoir accepté de prendre part à ce jury,
Pour avoir suivi et corrigé ce travail,
Avec ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

A Madame Bénédicte CHAUVIN,
Docteur en Pharmacie, Novartis Pharma

Pour avoir accepté de prendre part à ce jury,
Pour ses conseils avisés, sa disponibilité et sa gentillesse,
Avec ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

A Monsieur Luc FERRARI,
Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Pour avoir accepté de prendre part à ce jury,
Pour sa disponibilité et sa sympathie,
Avec ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

A mes parents,

Pour votre amour, votre soutien et le réconfort que je trouve auprès de vous,

Avec tout mon amour.

A mon frère Jérôme,

Pour les heureux moments passés ensemble et ceux à venir,

Avec toute mon affection.

A ma famille,

Pour votre gentillesse et vos encouragements,

Avec toute mon affection.

A mes amis,

Pour votre bonne humeur et pour tous les excellents moments passés en votre compagnie,

Avec toute mon amitié.

SOMMAIRE

Page

Introduction 1

1ère Partie : Les autorités de santé en Europe et aux Etats-Unis 4

11. Historique de la réglementation des médicaments et formation des autorités 6

111. En Europe : l'EMA 6

112. Aux Etats-Unis : la FDA 10

12. Rôle et organisation 13

121. Rôle et organisation de l'EMA 13

122. Rôle et organisation de la FDA 19

13. Textes réglementaires 25

131. Textes réglementaires européens 25

1311. Les actes contraignants 25

1312. Les actes non contraignants 27

132. Textes réglementaires américains 30

1321. Les actes contraignants 30

1322. Les actes non contraignants 31

14. Eléments de comparaison entre les deux zones 32

2ème Partie : Enregistrement d'un nouveau médicament pour une nouvelle substance active 34

21. Les différentes phases de développement d'un médicament 36
22. Contenu et format des dossiers soumis 39
221. Contenu et format des dossiers soumis en Europe 39
2211. Le CTA (Clinical Trial Authorisation) 39
22111. Bases légales 39
22112. Contenu et format 40
2212. Les différentes procédures d'enregistrement 43
22121. La procédure nationale 43
22122. Les procédures communautaires 43
221221. La procédure centralisée 43
22122. La procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée 44
2213. Le dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) 47
22131. Bases légales 47
22132. Contenu et format 47
222. Contenu et format des dossiers soumis aux Etats-Unis 51
2221. L'IND (Investigational New Drug Application) 51
22211. Bases légales 51
22212. Contenu et format 52
2222. Le NDA (New Drug Application) 55
22221. Bases légales 55
22222. Contenu et format 55
2223. Eléments de comparaison entre les deux zones 58
23. Procédures d'évaluation des dossiers 60
231. Procédures d'évaluation des dossiers en Europe 60
2311. Evaluation du CTA 60
2312. Evaluation du dossier d'AMM 62
232. Procédures d'évaluation des dossiers aux Etats-Unis 67
2321. Evaluation de l'IND 67
2322. Evaluation du NDA 70
233. Eléments de comparaison entre les deux zones 76

3ème Partie : Maintenance de l'Autorisation de Mise sur le Marché : les variations .. 79

31. Maintenance de l'Autorisation de Mise sur le Marché en Europe 81
311. Bases légales 81
3111. Article 35 de la Directive 2001/83/CE 81
3112. Règlement CE 1085/2003 et règlement CE 1234/2008 81
3113. Guideline on Dossier Requirements for type IA and Type IB notifications pour le règlement CE 1085/2003 82
3114. Guideline on the operation of the variation procedures et guideline on the details of the various categories of variations pour le règlement CE 1234/2008 82
312. Les différents types de variations selon le règlement CE 1085/2003 84
3121. Variations de type IA 84
3122. Variations de type IB 84
3123. Variations de type II 85
3124. Mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité 86
313. Les différents types de variations selon le règlement CE 1234/2008 87
3131. Variations de type IA 87
3132. Variations de type II 87
3133. Variations de type IB 88
32. Maintenance de l'Autorisation de Mise sur le Marché aux Etats-Unis 90
321. Bases légales 90
3211. Section 506 (a) de FDC Act 90
3212. 21 CFR 314.70 "Supplements and other changes to an approved application" 90
3213. Guidance for Industry : « Changes to an approved NDA or ANDA » 90
322. Les différentes catégories de changements 91
3221. Rapport annuel 92
3222. Les modifications sans autorisation préalable (Changes Being Effected (CBE)) 93
3224. Prior Approval Supplement (PAS) 93
33. Eléments de comparaison entre les deux zones 95

Conclusion 97

Bibliographie..... 100

Annexes 105

Annexe 1: Formulaire européen de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques..... 107
Annexe 2: Formulaire européen de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché: Application Form 119
Annexe 3 : Formulaire américain de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques: FDA Form 1571 149
Annexe 4 : Formulaire américain de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché: Form 356h 152
Annexe 5 :CTA Assessment in Member State : Who assesses what? 157
Annexe 6: Développement d'un nouveau médicament aux Etats-Unis: de la recherche à l'évaluation du NDA 166

TABLE DES ABREVIATIONS

AMM:	Autorisation de Mise sur le Marché
CDER :	Center for Drug Evaluation and Research
CFR :	Code of Federal Regulations
CMS :	Concerned Member State (Etat Membre Concerné)
CTA :	Clinical Trial Application
CTD:	Common Technical Document
CTFG:	Clinical Trials Facilitation Group
EMA :	European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)
FDA:	Food and Drug Administration
GCP:	Good Clinical Practice
GLP:	Good Laboratory Practice
GMP:	Good Manufacturing Practice
HMA:	Heads of Medicines Agency
ICH:	International Conference of Harmonisation
IND:	Investigational New Drug Application
NDA:	New Drug Application
RCP:	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMS:	Reference Membe State (Etat Membre de Référence)
UE:	Union Européenne
VHP :	Voluntary Harmonisation Procedure

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Organigramme de l'EMA..... 18
Figure2 : Organigramme de la FDA..... 21
Figure 3: Organigramme du CDER..... 24
Figure 4: Les différentes étapes de développement d'un médicament..... 37
Figure 5 : Processus de revue des dossiers en Procédure Centralisée 64
Figure 6 : Processus de revue des dossiers d'IND..... 69
Figure 7 : Processus de revue des dossiers de NDA..... 75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Comparaison Europe/Etats-Unis : Les Autorités de santé 32

Tableau 2 : Comparaison Europe/Etats-Unis : Dossier de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques 58

Tableau 3 : Comparaison Europe/Etats-Unis : Dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché 59

Tableau 4 : Comparaison Europe/Etats-Unis : Evaluation des dossiers de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques 76

Tableau 5 : Comparaison Europe/Etats-Unis : Evaluation des dossiers de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché 77

Tableau 6 : Comparaison Europe / Etats-Unis : Types de changement apportés à l'Autorisation de Mise sur le Marché 95

Tableau 7 : Comparaison Europe / Etats-Unis : Similitudes et différences en fonction du type de changement apporté à l'Autorisation de Mise sur le Marché 96

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La mise sur le marché d'un médicament aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis est réglementée. Des Autorités de santé dans chacune de ces deux régions sont chargées de délivrer aux laboratoires pharmaceutiques cette autorisation après s'être assurées de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du nouveau médicament proposé. Elles conservent cette obligation de surveillance du produit après l'obtention par le laboratoire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et durant toute la vie du médicament.

Mais qui sont ces Autorités de santé en Europe et aux Etats-Unis ? Comment un médicament est-il enregistré dans ces deux zones ? Comment la maintenance de l'Autorisation de Mise sur le Marché du médicament y-est-elle réalisée ? Y-a-t-il des différences et des similitudes entre l'Europe et les Etats-Unis ?

C'est à ces questions que nous allons essayer de répondre dans la suite de ce travail.
Dans une première partie, nous présenterons les Autorités de santé américaines et européennes, en évoquant l'historique de leur formation liée à l'évolution de la réglementation des médicaments. Pour chacune d'elles, nous aborderons ensuite leurs rôle et organisation avant d'exposer les bases légales s'appliquant aujourd'hui aux médicaments. Enfin, nous terminerons par une comparaison entre les deux zones.

La deuxième partie sera consacrée à l'étude de l'enregistrement d'un nouveau médicament (pour une nouvelle substance active). Nous rappellerons les différentes phases de développement d'un médicament, puis développerons les contenus et formats des dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique ainsi que ceux de demandes d'autorisations de mise sur le marché aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis. Une sous-partie sera ensuite dédiée à l'explication de l'évaluation de ces dossiers dans les deux zones. Enfin, nous conclurons cette partie par une comparaison entre l'Europe et les Etats-Unis pour les aspects liés à l'enregistrement des médicaments.

La troisième partie sera axée sur la maintenance de l'AMM : les variations. Nous présenterons tout d'abord les bases légales puis les différents types de variations possibles

dans les deux zones. Enfin, nous terminerons cette partie par des tableaux comparant les deux régions.

PREMIERE PARTIE :

LES AUTORITES DE SANTE EN EUROPE ET AUX ETATS-UNIS

PREMIERE PARTIE : LES AUTORITES DE SANTE EN EUROPE ET AUX ETATS-UNIS

L'Agence européenne des médicaments (EMA) est un organe décentralisé de l'Union européenne dont le siège est à Londres. Sa principale mission est la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire (1).
Aux Etats-Unis, l'autorité de santé est la FDA : Food and Drug Administration. Son siège administratif est situé dans le Maryland à Rockville (2).

Avant d'aborder le rôle et l'organisation de chacune de ces autorités de santé, nous allons présenter un bref historique de la réglementation des médicaments en Europe puis aux Etats-Unis. En fin de première partie, nous étudierons la documentation, les textes réglementaires « clefs » disponibles dans chaque zone concernant les médicaments. Nous nous attacherons à présenter les contrastes et les similitudes entre les deux zones.

11. Historique de la réglementation des médicaments et formation des autorités

111. En Europe : L'EMA

C'est en **1965** que la première Directive concernant la réglementation pharmaceutique européenne a été mise en place. La directive 65/65/CEE définit pour la première fois le médicament et crée le principe d'autorisation de mise sur le marché. Elle concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments et met en place un système d'autorisation préalable à toute commercialisation d'un nouveau médicament. Le but de cette Directive était notamment d'éviter la répétition du drame de la thalidomide des débuts des années 1960 ; des milliers de bébés étaient nés avec des déformations des membres, leurs mères ayant été traitées pendant leur grossesse avec la thalidomide, sédatif utilisé chez les femmes enceintes. Ce désastre a fait prendre conscience de l'importance d'une autorisation avant la commercialisation d'un médicament (3).

Dix ans après, en **1975**, deux nouvelles directives : 75/318/CEE et 75/319/CEE ont été rédigées. La Directive 75/318/CEE concerne le contrôle des spécialités pharmaceutiques et présente les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques devant être réalisées dans les pays de l'union européenne.

En vue de faciliter l'adoption d'une attitude commune par les Etats membres relative aux autorisations de mise sur le marché (AMM), la Directive 75/319/CEE institue un Comité des Spécialités pharmaceutiques (Comittee for Proprietary Medicinal Products / CPMP) composé des représentants des Etats membres et de la Commission et chargé d'émettre un avis sur la conformité d'une spécialité pharmaceutique.

Cette Directive avait également pour but de faciliter la circulation des spécialités pharmaceutiques et d'éviter que les contrôles effectués dans un Etat membre ne soient refaits dans un autre Etat membre (3).

En **1981**, des Directives européennes spécifiques concernant les médicaments vétérinaires ont été adoptées. La Directive 81/851/EEC concernant le rapprochement des législations des différents états membres, a été complétée par la Directive 81/852/EEC qui détaille les

procédures d'essai destinées à s'assurer de la qualité, sécurité et efficacité des médicaments vétérinaires, directive relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires (4).

En **1985**, Jacques Delors, alors Président de la Commission Européenne présente aux dirigeants des Etats membres 310 mesures destinées à achever le marché unique. En effet, malgré l'ouverture des frontières, de nombreux obstacles administratifs et réglementaires empêchent encore une totale liberté de circulation des marchandises. Delors est convaincu que la disparition des dernières barrières aux échanges relancera la croissance économique en Europe. Il se fixe jusqu'au 31 décembre 1992 pour y parvenir (5).

En **1993**, l'entrée en vigueur du traité de Maastricht donne naissance à l'Union Européenne et marque une nouvelle étape dans la construction d'une communauté politique à l'échelle du continent (5).

C'est durant cette même année que l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments fut créée par le règlement du Conseil (CEE) 2309/93 du 22 juillet 1993 (JOCE L 214 du 24 août 1993), règlement établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

Ce règlement part du fait que les mêmes critères doivent être appliqués aux médicaments autorisés par la Communauté.

Ce règlement crée la procédure centralisée.

Pour les médicaments de haute technologie : la qualité, la sécurité et l'efficacité de ce type de médicaments doivent avoir une évaluation scientifique du plus haut niveau possible. Pour ces produits, l'autorisation de mise sur le marché doit être octroyée par la Communauté au moyen d'une procédure rapide assurant une coopération étroite entre la Commission et les Etats Membres.

Il est également prévu qu'en cas de désaccord entre Etats membres concernant la qualité, sécurité et efficacité d'un médicament soumis à la procédure de reconnaissance mutuelle, le problème doit être résolu par une décision communautaire contraignante fondée sur une évaluation scientifique des questions en cause imposée par l'agence.

Le règlement définit la tâche principale de l'agence : fournir un avis scientifique aux institutions de la Communauté ainsi qu'aux Etats membres en matière d'autorisation et de surveillance des médicaments.
Il est également précisé que la responsabilité exclusive de la préparation des avis de l'agence sur toutes questions relatives aux médicaments à usage humain relève du Comité des médicaments humains institué par la Directive 75/319/CEE (pour les médicaments vétérinaires, cette responsabilité est confiée au Comité des médicaments vétérinaires institué par la Directive 81/851/CEE).
La création de l'agence permet de renforcer le rôle scientifique et l'indépendance de ces deux comités, en particulier par l'instauration d'un secrétariat technique et administratif permanent (6).

L'EMEA est opérationnelle depuis le 1er janvier **1995.**
Elle fait partie des agences européennes.
L'agence est basée à Londres par décision des chefs d'état et de gouvernement prise lors du Conseil européen de Bruxelles du 29 octobre 1993.

En **2001**, la Commission européenne propose une nouvelle directive pour les médicaments à usage humain 2001/83/CE ainsi que pour les médicaments à usage vétérinaire 2001/82/CE. En effet, les textes concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments ont été modifiés à plusieurs reprises et de façon substantielle. Il convenait alors, pour des raisons de rationalité et de clarté de procéder à la codification des directives en les regroupant en un texte unique. Cette nouvelle directive est présentée comme une étape importante dans la réalisation de l'objectif de la libre circulation des médicaments.

En 2004 et 2005, .la réglementation européenne s'est particulièrement renforcée : en effet, l'Union Européenne connaît le plus vaste élargissement de son histoire, ce qui dans le domaine pharmaceutique impose une harmonisation des procédures d'enregistrement afin de garantir un niveau élevé et homogène de qualité, d'efficacité et de sécurité des produits de santé sur tout le territoire.

La nouvelle législation pharmaceutique publiée au JO en avril 2004 entre en application dans son intégralité à la fin de l'année 2005: elle répond ainsi à la nécessité de s'adapter à l'Union Européenne élargie, permet de prendre en compte l'évolution des sciences et l'essor des biotechnologies et tente de relancer la compétitivité des industries pharmaceutiques européennes**.** D'un point de vue technique, elle révise les procédures communautaires d'enregistrement existantes et crée la procédure décentralisée. Pour des raisons de clarté et pour une mise à jour, le règlement 2309/93/CE est remplacé par le règlement 726/2004/CE ; il prévoit notamment des modifications dans l'organisation de l'agence et une simplification de son nom complet, l'agence pour l'évaluation des médicaments devient agence européenne des médicaments (7).

A la fin de l'année 2009, pour des raisons pratiques, la charte graphique ainsi que l'acronyme de l'agence ont été modifiés. L'EMEA devient l'EMA, mais le nom de l'agence demeure identique : European Medicines Agency.

112. Aux Etats-Unis : La FDA (2)

La commercialisation d'un médicament dans les 50 états des Etats-Unis requiert une autorisation préalable de mise sur le marché au niveau fédéral, délivrée par la FDA, agence du médicament et de la sécurité alimentaire américaine.
L'environnement réglementaire des médicaments s'appuie sur des textes réglementaires relativement anciens. Les dates ci-dessous résument les dates principales ayant marqué l'histoire du médicament aux Etats-Unis:

En **1848**, le Drug Importation Act est voté par le Congrès. Ce texte exige que les douanes américaines bloquent l'entrée des médicaments altérés en provenance de l'étranger.

En **1862**, le président Abraham Lincoln nomme un chimiste au sein du département de l'agriculture. C'est le début du Bureau of Chemistry, le précurseur de la FDA.

En **1902** Après plusieurs décès dus à l'utilisation d'une mauvaise antitoxine diphtérique, le *Biologic Control Act* est voté pour garantir la pureté et la sécurité des sérums, des vaccins et des produits similaires utilisés dans la prévention ou le traitement des maladies humaines.

En **1906**, le *Food and Drug Act* est adopté par le Congrès et signé par le président Théodore Roosevelt. Cette loi interdit le commerce, d'un état à un autre des Etats-Unis, de boissons, de nourriture et de médicaments mal étiquetés, frelatés et falsifiés.
Les conditions insalubres du conditionnement de la viande, l'utilisation de médicaments brevetés se révélant inefficaces et dangereux furent les principaux problèmes qui ont mené à la promulgation de cette loi (8).

En **1927,** le Bureau of Chemistry change de nom pour devenir la Food and Drug and insecticides Administration qui est ensuite renommée en **1930** en tant que FDA.

The Federal Food, Drug and Cosmetic (FDC) Act est voté au Congrès en **1938 ;** de nouvelles dispositions sont incluses :

- Extension du contrôle aux cosmétiques et aux dispositifs médicaux,
- Exigence pour les nouveaux médicaments de montrer qu'ils sont sûrs avant leur vente,

- Autorisation de l'inspection des sites de fabrication,
- Contrôle de la publicité,
- Définitions de conditions d'usage pour les substances « poisons ».

La mise en place de ce texte fait suite aux problèmes apparus en 1937 avec l'élixir de sulfanilamide qui n'avait pas été contrôlé avant sa distribution. En raison de la présence de diéthylène glycol (en tant que solvant) de nombreuses personnes sont décédées, surtout des enfants. Cet événement a fait prendre conscience à la FDA que les médicaments devaient faire l'objet d'un contrôle plus approfondi d'où le vote du *FDC Act.*

En **1962**, le président Kennedy signe le *Kefauver-Harris Drug Amendment*, cet amendement demande aux fabricants de prouver à la FDA à la fois la sécurité et l'efficacité du médicament avant sa mise sur le marché.

En **1983**, l'*Orphan Drug Act* est voté, ce qui permet à la FDA de promouvoir la recherche et la mise sur le marché de médicaments nécessaires pour le traitement des maladies rares.

La *Food and Drug Administration Act* de **1988** établit officiellement la FDA comme une agence du Département de la santé et des services humains, un « Commissioner of Food and Drugs » est désigné par le Président sur le conseil et avec le consentement du sénat. Cet Act explique clairement les responsabilités du Secrétariat et du Commissaire concernant la recherche, l'éducation et l'information.

En **1992**, le *Generic Drug Enforcement Act* impose des pénalités pour des actes de falsification de données impliquant des dossiers abrégés pour des médicaments génériques.
La même année, le *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA) oblige les fabricants de médicaments à payer des redevances (fees) lors du dépôt de dossier. Ces fonds doivent être utilisés par la FDA pour recruter plus de personnel pour l'évaluation des dossiers.

En **1997**, le *Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA PDUFA II)* autorise à nouveau le *Prescription Drug User Fee Act* de 1992 et instaure la plus grande réforme de l'agence depuis 1938. Il affirme le rôle de protection de santé publique de la FDA et clarifie les missions de l'Agence : promouvoir et protéger la santé publique en assurant la sécurité et l'efficacité de tous les produits sous sa juridiction. Le texte inclut également des mesures pour :

- accélérer la revue des dossiers concernant les dispositifs médicaux,
- réglementer la publicité des médicaments,
- réglementer les allégations santé pour la nourriture.

Le PDUFA est également autorisé à nouveau en **2002** avec le *Bioterrorism Preparedness and Response Act (PDUFA III)*.

En **2005**, la formation du *Drug Safety Board* (personnel de la FDA et représentants des Instituts Nationaux de Santé) est annoncée. Ce comité avertit le directeur ainsi que le CDER des problèmes concernant la sécurité des médicaments et travaille avec l'agence sur la communication de ces informations aux professionnels de santé et aux patients.

12. Rôle et organisation

121.Rôle et organisation de l'EMA (9)

-Rôle

Selon le règlement 726/2004/CE, l'Agence est chargée de coordonner les ressources scientifiques existantes mises à sa disposition par les États membres en vue de l'évaluation, de la surveillance et de la pharmacovigilance des médicaments à usage humain et vétérinaire. L'EMA est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments soumises selon la procédure centralisée. Dans le cadre de la procédure centralisée, les sociétés ne soumettent à l'EMA qu'une seule demande d'autorisation de mise sur le marché. Une fois octroyée par la Commission européenne, une autorisation de commercialisation centralisée (ou communautaire) est valide dans toute l'Union européenne (UE) et dans les États de l'EEE-AELE (Islande, Liechtenstein et Norvège).

Tous les médicaments à usage humain et vétérinaire dérivés de la biotechnologie et d'autres processus haute technologie doivent être approuvés par l'intermédiaire de la procédure centralisée. Il en va de même pour tous les médicaments destinés au traitement du VIH/Sida, du cancer, du diabète ou des maladies neurodégénératives, des dysfonctions auto-immunes et immunes et des maladies virales, ainsi que pour tous les médicaments orphelins désignés et destinés au traitement des maladies rares. De même, tous les médicaments vétérinaires destinés à améliorer les performances en vue de promouvoir la croissance des animaux traités, ou d'augmenter le rendement par les animaux traités, doivent passer par la procédure centralisée.

En ce qui concerne les médicaments ne relevant d'aucune des catégories susmentionnées, les sociétés peuvent soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché centralisée à l'EMA, à condition que le médicament constitue une innovation thérapeutique, scientifique ou technique majeure ou qu'il soit à tout autre égard dans l'intérêt de la santé humaine ou animale.

La sécurité des médicaments est suivie en permanence par l'Agence grâce à un réseau de pharmacovigilance. En effet, elle adopte des mesures appropriées lorsque des rapports de réactions indésirables aux médicaments suggèrent des changements au niveau de l'équilibre bénéfice/risque d'un médicament. En ce qui concerne les médicaments vétérinaires, l'Agence est chargée de définir des limites sûres pour les résidus médicamenteux contenus dans les denrées alimentaires d'origine animale.

L'Agence joue également un rôle dans la stimulation de l'innovation et de la recherche dans le secteur pharmaceutique. L'EMA fournit aux sociétés des avis scientifiques et une assistance au niveau du protocole pour la mise au point de nouveaux médicaments. Elle publie également des directives sur les exigences en matière de tests de qualité, de sécurité et d'efficacité. Un bureau dédié créé en 2005 fournit une assistance spéciale aux petites et moyennes entreprises (PME).

L'agence participe également aux procédures de saisine se rapportant aux médicaments approuvés ou examinés par les États membres.

-Organisation (9)

Six comités scientifiques, composés de membres de tous les États de l'UE et de l'EEE-AELE, certains comprenant des représentants de patients et de médecins, assurent les principaux travaux scientifiques de l'Agence: le comité des médicaments à usage humain (CHMP), le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP), le comité des médicaments orphelins (COMP), le comité des médicaments à base de plantes (HMPC), le comité pédiatrique (PDCO) et le comité des thérapies avancées (CAT).

- *Le CHMP (1)*

Nous allons étudier ici plus en détail le Comité pour les médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP), produits qui nous intéressent dans le cadre de ce travail.
Le CHMP est responsable de la préparation des avis de l'agence concernant les produits médicaux à usage humain, en accord avec le règlement européen n°726/2004.

Le CHMP joue un rôle essentiel dans les procédures de mises sur le marché des médicaments dans l'union européenne.

-Pour la procédure centralisée, le CHMP est responsable de l'évaluation initiale des médicaments. Le CHMP est également responsable des différentes activités post-AMM : évaluations de toutes modifications de l'autorisation initiale.
-Pour la procédure de reconnaissance mutuelle et décentralisée, le CHMP arbitre en cas de désaccord entre états membres concernés par l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament les concernant (procédure d'arbitrage/arbitration procedure).
Les évaluations conduites par le CHMP sont basées sur des critères scientifiques et déterminent si le médicament concerné répond aux critères de qualité, sécurité et efficacité (selon la législation européenne en particulier la Directive 2001/83/EC). Ces processus assurent que les produits médicinaux ont une balance bénéfice-risque positive.
Le CHMP joue également un rôle important au niveau de la pharmacovigilance européenne par la surveillance des effets indésirables des médicaments et en proposant à la Commission européenne des modifications dans l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou bien la suspension ou le retrait du produit du marché.
Le CHMP publie un « European Public Assessment Report (EPAR) » pour tout produit autorisé par la procédure européenne, ce rapport expose les arguments scientifiques du Comité ayant abouti à l'opinion positive en faveur de l'autorisation.
Les membres du CHMP ainsi que les remplaçants sont nommés par les Etats Membres en consultation avec « l'EMA Management Board » et sont choisis sur la base de leurs qualifications et expertises de l'évaluation des médicaments. Ils sont nommés pour une période de 3 ans renouvelable.
Le CHMP est composé :

- D'un « chairman » élu par les membres du CHMP,
- D'un membre (et son remplaçant) nommé par chacun des 27 Etats Membres de l'Union Européenne,
- D'un membre (et son remplaçant) nommé par l'Islande et la Norvège, états de l'EEA-EFTA,
- Jusqu'à 5 co-membres, choisis parmi les experts nommés par les Etats Membres ou par l'EMA et recrutés si nécessaire afin d'obtenir une expertise additionnelle dans un domaine scientifique particulier.

- *Le secrétariat de l'EMA*

L'EMA est dirigée par le directeur exécutif et dotée d'un secrétariat d'environ 530 personnes en 2008. Le conseil d'administration est son organe de tutelle, chargé notamment, des questions budgétaires.

Afin d'améliorer le fonctionnement de l'agence, une modification de l'organisation interne a été mise en place tout récemment, rendue publique en octobre 2009. Les changements ont été introduits entre septembre et décembre 2009. Cette réorganisation est liée aux responsabilités de l'Agence qui ont été renforcées ces dernières années, le nombre d'employés et les process internes ont également été augmentés en conséquence. De plus, le nombre de Comités Scientifiques a augmenté et les procédures se sont complexifiées. Les relations croisées entre les différents comités amènent un besoin plus important de coordination. Suite aux changements, l'organisation de l'agence a été modifiée. Une unité s'occupe du management du cycle de vie des médicaments à usage humain: développement et évaluation des médicaments humains. Cette unité est chargée de donner des avis scientifiques pendant la Recherche et le Développement et de gérer le procédé d'évaluation et les changements sur les produits après leur approbation. Une autre unité est en charge de la protection de la santé du patient de différents points de vue: pharmacovigilance, management des risques et des crises, information des patients et des professionnels de santé, inspections (pour les produits à usage humain et vétérinaire) et conformité réglementaire appropriée. Cette unité sera également chargée des procédures communautaires pour les produits autorisés selon les procédures centralisées et non centralisées. Concernant les médicaments à usage vétérinaire, un secteur unique chargé du développement, de l'évaluation, de la maintenance et des Affaires Réglementaires des médicaments vétérinaires est créé (1).

- *L'EMA et les Autorités nationales (1)*

L'agence polarise les ressources scientifiques de plus de 40 autorités nationales compétentes dans 30 pays de l'UE et de l'EEA-AELE au sein d'un réseau comptant plus de 4 500 experts européens. Elle contribue aux activités internationales de l'Union Européenne par son travail avec la Pharmacopée Européenne, l'Organisation Mondiale de la Santé et les conférences trilatérales ICH et VICH (UE, Japon et États-Unis) sur l'harmonisation, pour ne citer que quelques unes des organisations et initiatives internationales.

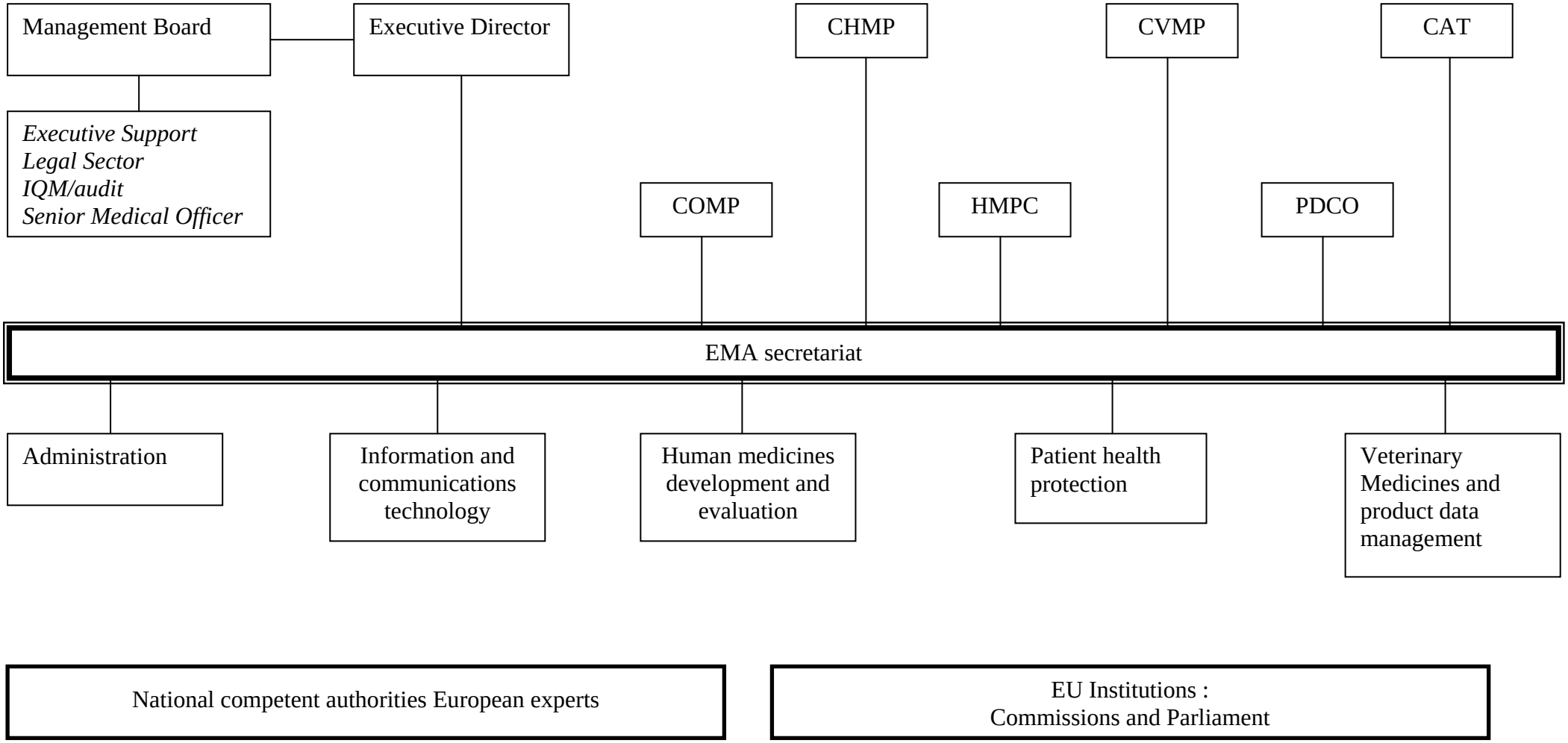
Le réseau d'experts européens étayent le travail des Comités scientifiques et des Working-Parties.
Les experts européens travaillent pour l'EMA indépendamment de leur autorité nationale.
Leur compétence scientifique est garantie par leur autorité nationale, indépendance et intégrité sont assurées par une déclaration d'intérêt public.
Les services rendus à l'EMA sont basés sur un contrat comprenant : conditions, salaires…

- *L'EMA et les institutions européennes (1)*

L'EMA est une agence décentralisée de l'Union Européenne ne faisant pas partie de la Commission Européenne. L'EMA adopte les opinions sur la base de critères scientifiques, la Commission Européenne prend les décisions basées sur cette opinion.
La Commission Européenne doit justifier sa décision lorsqu'elle n'est pas en accord avec l'opinion formulée par l'EMA.

La figure page suivante présente l'organigramme de l'EMA.

Figure 1 : Organigramme de l'EMA



122. Rôle et organisation de la FDA

-Rôle

La FDA est une agence de santé publique, scientifique et réglementaire, qui dépend du Département américain de la santé (Department of Health and Human Service ou DHHS). Elle est directement en contact avec le Président des Etats-Unis. En effet, le Directeur (Commissioner) de la FDA est désigné par le Président des Etats-Unis et sa nomination est confirmée par le Sénat (10).

La FDA est responsable de la protection de la santé publique et s'assure de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques, des dispositifs médicaux, des cosmétiques, des produits émettant des radiations et de la nourriture.
La FDA permet également l'accélération de l'innovation afin de mettre à disposition de la population des médicaments et de la nourriture plus efficaces, sûrs et à un prix abordable.
La FDA a la responsabilité d'aider les consommateurs à acquérir des informations précises et scientifiques leur permettant une utilisation plus saine des médicaments et des aliments afin d'améliorer leur santé.

La FDA accomplit sa mission en établissant et en mettant en application les exigences réglementaires du FD&C Act, de ses amendements et d'autres lois de Santé Publique (2).

- Organisation

Les bureaux principaux de la FDA, dans lesquels ont lieu l'évaluation des produits et l'élaboration des procédures réglementaires sont situés à Washington DC, mais des bureaux « locaux » sont disséminés dans presque tous les Etats-Unis. Ils représentent des points de contact pour le public et sont chargés de l'inspection des sites et de la formation.
La FDA est une agence qui dépend du Département de la Santé et des services humains et est constituée de neuf « unités » :

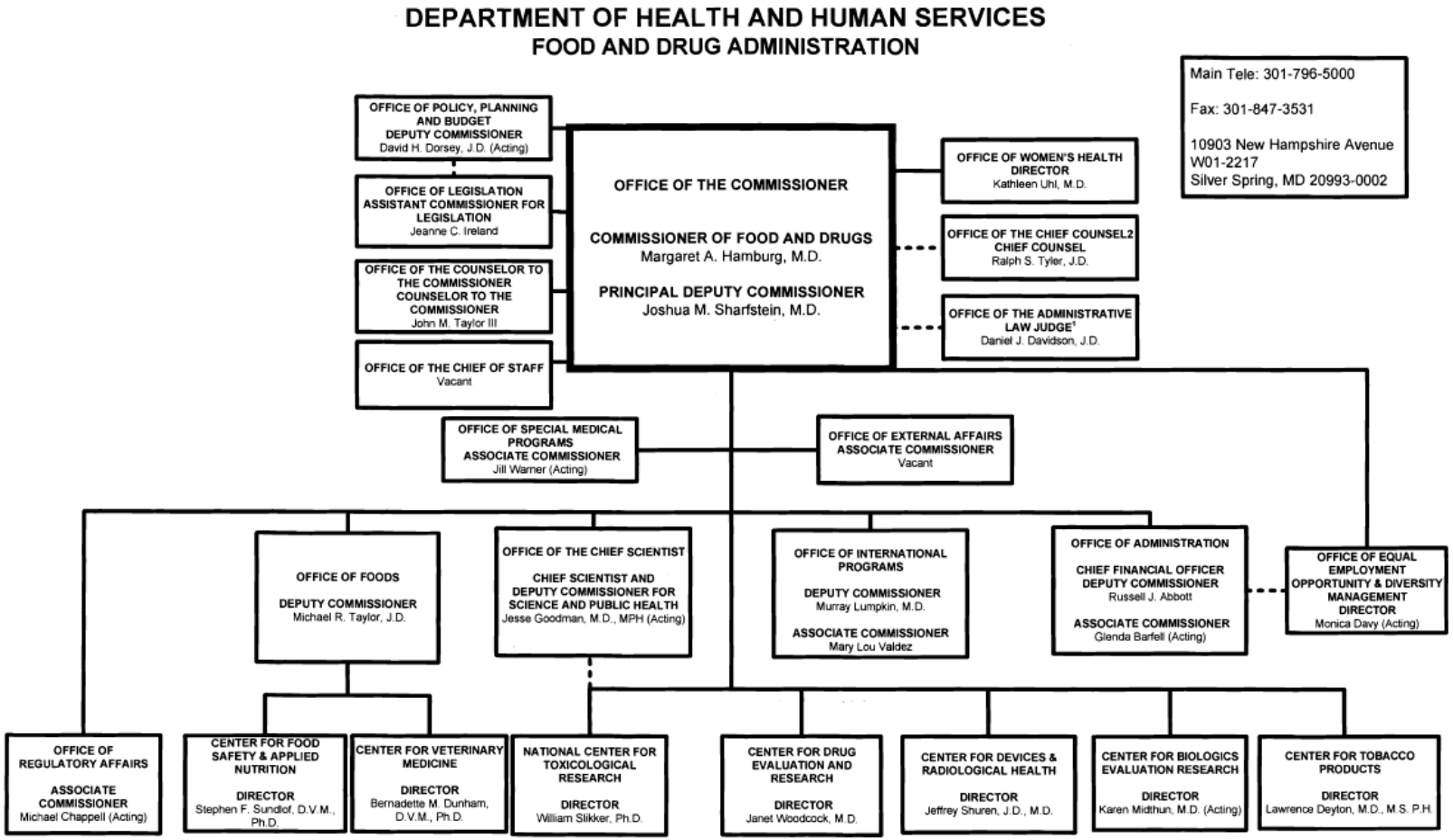
- Center for Biologics Evaluation and Research (CBER): centre de recherche et d'évaluation des médicaments d'origine biologique.

- Center for Devices and Radiological Health (CDRH): centre responsable des dispositifs médicaux et du matériel radiologique.
- *Center for Drug Evaluation and Research (CDER):Centre de recherche et d'évaluation des médicaments*
- Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN): Centre de nutrition et sécurité des aliments
- Center for Veterinary Medicine (CVM): centre responsable des médicaments à usage vétérinaire.
- National Center for Toxicological Research (NCTR):Centre national de recherche toxicologique
- Office of Chief Counsel (OC): Bureau du Commissaire
- Office of Regulatory Affairs (ORA): Bureau des Affaires Réglementaires

Afin de mener à bien ses missions, la FDA emploie 9 000 personnes qui travaillent aux Etats-Unis. Ses bureaux sont disséminés dans 167 villes à travers les Etats-Unis.
Les deux « unités » responsables de la mise sur le marché des médicaments sont le CBER qui gère les produits biologiques et le CDER qui prend en charge les autres médicaments. Ces deux centres, qui fonctionnent aujourd'hui de façon autonome, formaient autrefois un seul et même centre : le « Centre pour les Médicaments et Produits Biologiques » (Center for Drugs and Biologics). Il a été divisé en CBER et CDER en 1987. Nous nous intéressons ici uniquement au CDER (2).

L'organigramme page suivante présente l'organisation de la FDA.

Figure 2 : Organigramme de la FDA



FDA

- *Le CDER (2)*

Le CDER est l'organe réglementaire et scientifique qui surveille la recherche, le développement, la fabrication et la mise sur le marché de médicaments.
Le CDER protège la santé des citoyens américains en s'assurant de la sécurité et de l'efficacité des médicaments. Le CDER évalue l'ensemble des nouveaux médicaments avant leur mise sur le marché et contrôle après leur mise sur le marché que ces produits respectent toujours les normes. Le centre contrôle également les publicités radio, télévisées et imprimées. Le CDER joue un rôle crucial en donnant aux professionnels de santé et aux consommateurs des informations sur les médicaments et leur utilisation.

Le CDER a la responsabilité à la fois des médicaments soumis à prescription et également des médicaments en libre accès (over-the-counter drugs).Il est en charge de revoir les dossiers des médicaments éthiques soumis par les industries : « l' investigational new drug application » (IND) ainsi que « le New Drug Application » (NDA).
Le CDER n'effectue pas les tests sur les médicaments, bien que le « Center's Office of Testing and Research » réalise des contrôles limités dans le domaine de la qualité, sécurité et efficacité des médicaments.
Concernant les médicaments génériques, le CDER examine « l'Abbreviated New Drug Application ». Le CDER a également un rôle pour la mise sur le marché des médicaments OTC (Over The Counter).
Pour tous ces médicaments, le CDER est chargé de leur suivi après leur mise sur le marché.

D'autres tâches lui sont également attribués :

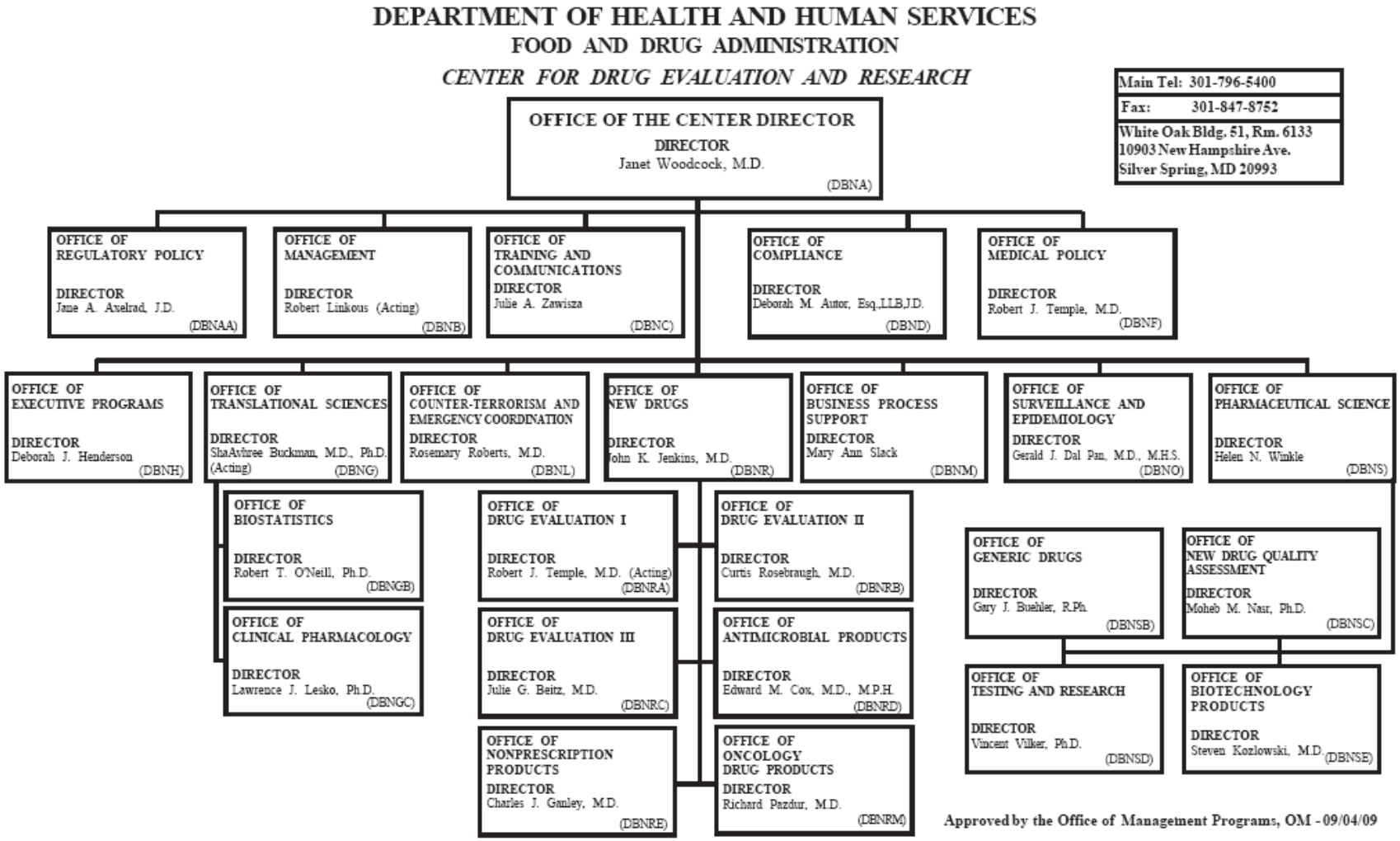
- Développement des médicaments orphelins,
- Impact sur l'environnement,
- Gestion de listings des médicaments et sites pharmaceutiques autorisés,
- Santé des femmes enceintes,
- Initiatives pédiatriques,
- Contribution à ICH (International Conference of Harmonization)

Le CDER est le plus grand des cinq centres de la FDA, le nombre de personnes y travaillant est de 1800.

Le CDER est divisé en différentes « divisions d'évaluation» regroupées en bureaux d'évaluation.

Chaque division d'évaluation est dirigée par un directeur de division qui est généralement un médecin. Au cœur de chaque division, la structure est divisée en 3 ou 4 disciplines.
L'évaluation des NDA et IND est effectuée par des spécialistes de chacune des disciplines (11).
L'organigramme de la page suivante présente l'organisation du CDER.

Figure 3: Organigramme du CDER



13. Textes réglementaires

131. Textes réglementaires européens

La réglementation des médicaments au niveau européen s'appuie sur différents textes législatifs.
Une décision prise au niveau de l'Union Européenne implique plusieurs institutions européennes, en particulier:

- la Commission européenne,
- le Parlement européen,
- le Conseil de l'Union européenne.

De manière générale, la Commission européenne *propose* la nouvelle législation, mais *l'adoption* des actes législatifs incombe au Conseil et Parlement.

Les textes de lois européens en matière de médicaments ne sont pas spécifiques au médicament dans leur forme et peuvent être répertoriés en deux catégories : les *« actes contraignants »* ayant un caractère obligatoire et les textes de lois dont l'application n'est pas obligatoire ou *«actes non contraignants»*.

1311. Les actes contraignants

Les actes contraignants majeurs sont les règlements, les directives et les décisions européennes, une définition de chacun de ces textes est présentée ci-dessous :

Les règlements européens

Le règlement européen introduit une règle uniforme applicable directement dans tous les Etats membres. Il doit être intégralement respecté par ceux auxquels il s'applique (personnes privées, Etats membres, organes communautaires). Il s'applique dès lors qu'il est publié au Journal officiel des Communautés, sans qu'il n'y ait d'acte de transposition sur le plan national.

Le règlement vise à assurer l'application uniforme du droit communautaire dans tous les Etats membres. Il a aussi pour conséquence de rendre inapplicables les réglementations nationales incompatibles avec les clauses matérielles qu'il contient. Les dispositions législatives, réglementaires et administratives en vigueur dans les Etats membres ne sont licites que si le règlement le prévoit ou que son application efficace l'exige.
Le règlement fixe un objectif et les moyens pour l'atteindre (5).

Différents règlements importants concernent les médicaments :
Certains règlements s'occupent directement de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (1) :
-Règlement (CEE) n°2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments.
-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.

Les règlements concernant les maintiens des Autorisations de mise sur le Marché des Médicaments sont les suivants :
-Règlement (CE) n°1084/2003 de la Commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une Autorisations de mise sur le Marché délivrée par l'autorité compétente d'un état membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires.
-Règlement (CE) n°1085/2003 de la Commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une Autorisation de Mise sur le Marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires relevant du champ d'application du règlement (CEE) n°2309/93 du Conseil.
Depuis le 1er janvier 2010 un nouveau règlement concernant les maintiens des Autorisations de Mise sur le Marché est applicable, il s'agit du règlement n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008.

Les Directives européennes

Une Directive communautaire est un acte adopté par les organes de l'Union Européenne qui, selon l'article 189 du traité de Rome, « lie tout Etat membre destinataire quant au résultat à atteindre, tout en laissant aux instances nationales la compétence quant à la forme et aux moyens ». Autrement dit, pour que la directive en question ait un effet direct dans le pays concerné il faut qu'elle soit transposée dans le droit interne. La transposition correspond donc au mécanisme par lequel l'Etat concerné devra, dans un délai fixé au préalable, définir les mesures nécessaires à la mise en œuvre concrète de la directive.
En théorie cette directive n'a donc, au contraire des règlements, pas d'effet direct. Elle a toutefois un caractère contraignant, conduisant l'ordre juridique communautaire à prévoir les conséquences de sa possible non transposition. De fait, les effets juridiques d'une directive non transposée sont déterminants dans la relation existant entre droit interne et droit communautaire.
La Directive est un instrument souple, qui laisse une marge de manœuvre aux Etats membres. Respectueuse des traditions nationales, elle est utilisée pour rapprocher les législations des Etats membres (5).

La principale Directive concernant les médicaments est la Directive n°2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
La Directive n°2009/53/CE amende la Directive 2001/83/CE dans le cadre des modifications des autorisations de mise sur le marché.

1312. Les actes non contraignants

La résolution

Il s'agit d'un acte déclaratif plus politique que législatif, publié par le Conseil et le Parlement européen dans un but informel (5).

La communication

Elle indique aux gouvernements et aux acteurs économiques comment la Commission envisage d'appliquer une loi communautaire (5).

La ligne directrice européenne ou note explicative (guideline)

Il s'agit d'un texte traitant de sujets techniques. Son statut légal peut différer :

- soit les lignes directrices résultent d'une demande formelle émanant d'un règlement ou d'une directive auquel cas elles sont obligatoires et doivent être implémentées lorsque le règlement ou la directive entre en vigueur,
- soit les lignes directrices sont directement rédigées par des comités scientifiques et ne sont pas obligatoires. Elles représentent cependant la manière la plus appropriée et la plus satisfaisante d'appliquer une loi communautaire.

L' Avis aux demandeurs (ou *Notice to applicants*, NtA)

Le *Notice to applicants*, NtA est publié dans le volume 2 des *« Rules governing Medicinal Products in the European Community » ou Eudralex*, le répertoire des règles applicables aux produits pharmaceutiques dans l'UE.
Eudralex est publié par la Commission européenne et est composé de conseils à suivre conformément aux dispositions des Annexes I des Directives 2001/83/EC (médicaments à usage humain) et 2001/82/EC (médicaments à usage vétérinaire) et de l'article 6 du règlement (CE) n° 726/2004. Ce répertoire contient 9 volumes où sont traitées entre autres, les procédures d'enregistrement, la présentation du dossier d'AMM et les différentes parties du dossier : qualité, sécurité et efficacité (12):

Volume 1 - Législation pharmaceutique (médicaments à usage humain)
Volume 2 - Avis aux demandeurs (médicaments à usage humain)
Volume 3 - Guidelines. (médicaments à usage humain)
Volume 4 - Bonnes Pratiques de Fabrication (médicaments à usage humain et vétérinaire)
Volume 5 - Législation pharmaceutique (médicaments à usage vétérinaire)
Volume 6 - Avis aux demandeurs (médicaments à usage vétérinaire)
Volume 7 - Guidelines. (médicaments à usage vétérinaire)

Volume 8 - Limites maximales résiduelles (médicaments à usage vétérinaire)
Volume 9 - Pharmacovigilance (médicaments à usage humain et vétérinaire)

Ces lignes directrices sont émises au niveau européen par l'Agence européenne des Médicaments ou EMA et au niveau international par ICH *(International Conference on Harmonisation).*

La réglementation concernant l'autorisation de mise sur le marché en Europe s'appuie donc à la fois sur des textes à caractère obligatoire mais aussi sur des lignes directrices et sur l'Avis aux demandeurs.

132. Textes réglementaires américains

1321. Les actes contraignants

Loi

Les lois américaines sont adoptées par le Congrès.
Le Food, Drug and Cosmetic Act, implémenté en 1938, est la loi gouvernant les aliments, les drogues et les cosmétiques aux USA. Elle a été amendée de nombreuses fois depuis cette date, notamment récemment afin d'y inclure des mentions concernant la préparation au bioterrorisme.

Réglementations

Les textes d'application de la loi américaine sont regroupés dans le Code de la Réglementation (code des règlements fédéraux) ou CFR (Code of Federal Regulations).(10) Ce code recueille les règles et règlements généraux et permanents (parfois nommé United States administrative law « droit administratif »), publié dans le Federal Register par les divers départements de l'exécutif et les agences indépendantes du gouvernement fédéral (13). Le CFR a force et effet de loi, mais en cas de conflit, c'est la législation qui l'emporte. Le CFR est divisé en 50 « titres », chaque titre correspond à un sujet donné. Tout ce qui concerne les médicaments et aliments est regroupé dans le titre 21 : on parle du 21-CFR.
Chaque titre est organisé en chapitres, par exemple à l'intérieur du 21 CFR, la partie 312 concerne les nouveaux médicaments en cours de développement (IND : Investigational New Drug) et la partie 314 concerne la demande d'autorisation d'un nouveau médicament (NDA : New Drug Application).

Le Federal Register :
Les nouvelles réglementations ainsi que leurs décrets d'application sont insérés quotidiennement dans le Registre Fédéral (Federal Register). Tous les ans, le CFR est mis à jour pour inclure les nouvelles lois.

1322. Les actes non contraignants

Recommandations ou Guidance :

Ce sont des documents rédigés sous forme de recommandations pour faciliter le développement, la préparation des applications de demande d'autorisation d'essais cliniques ou de mise sur le marché, la revue de ces applications.
Ces documents n'ont pas force de loi mais il est fortement recommandé aux industriels de les suivre.
Ils ont aussi pour rôle d'établir des standards et de permettre une harmonisation entre les applications.

14. Eléments de comparaison entre les deux zones

Le tableau ci-dessous présente quelques éléments de comparaison entre les deux zones concernant leurs Autorités de santé.

Tableau 1 : Comparaison Europe/Etats-Unis : Les Autorités de santé

	Europe	**Etats-Unis**
Lieu du siège	Londres	Siège social : Rockville (Maryland) Bureaux locaux dans différentes villes des Etats-Unis
Nombre de pays impliqué	27 pays	1 pays (50 états)
Date de création de l'agence	*1975* : 1er Comité avec les représentants des différents Etats Membres *1993* : Création de l'agence d'évaluation *1995* : L'EMA est opérationnelle	*1862* :Début du Bureau of Chemistry, le précurseur de la FDA. *1930* : Création de la FDA
Rôle(s) de l'agence	Evaluation, surveillance, pharmacovigilance des médicaments à usage humain et vétérinaire	- Responsable de la protection de la santé publique, - Assure la sécurité, l'efficacité des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques, des dispositifs médicaux, des cosmétiques, des produits émettant des radiations et de la nourriture.
Organisation de l'agence	-6 comités scientifiques (experts provenant des différents états membres) -Polarisation des ressources scientifiques de 40 Autorités Nationales Compétentes -Secrétariat permanent	- 9 Centres dont CDER
Hiérarchisation de la législation	-Actes contraignants : règlements européens et directives européennes -Actes non contraignants : ligne directrice et avis aux demandeurs	-Actes contraignants : loi et réglementation (CFR) -Actes non contraignants : guidance

L’Agence américaine a été créée beaucoup plus tôt que l’agence européenne. La création de l’Agence européenne s’est faite parallèlement à la mise en place de l’Union Européenne.

La FDA a un rôle plus large que son homologue européenne puisqu’elle s’occupe également de la nourriture, des dispositifs médicaux ainsi que des cosmétiques en plus des médicaments. L’activité de l’EMA est quant à elle dédiée aux médicaments à usage humain et vétérinaire et elle a donc un rôle plus restreint.

L’agence européenne est basée à Londres et dispose d’un lieu unique pour son siège alors que l’agence américaine dispose de nombreux bureaux locaux. Notons que l’agence européenne polarise les ressources scientifiques des différentes autorités nationales des Etats Membres. Chaque Etat Membre garde, par l’intermédiaire des Agence Nationales, un certain pouvoir au sein de l’Europe.

Une différence notable entre l’Europe et les Etats-Unis est le nombre de langues utilisées au sein des deux zones : aux Etats-Unis l’anglais est *de facto* la seule langue officielle ; l’Union Européenne compte, quant à elle, 23 langues officielles.

La hiérarchisation de la législation présente des similitudes dans les deux zones. En effet elle est pour une partie contraignantes et pour une autre non contraignante.

DEUXIEME PARTIE :

ENREGISTREMENT D'UN NOUVEAU MEDICAMENT POUR UNE NOUVELLE SUBSTANCE ACTIVE

DEUXIEME PARTIE : ENREGISTREMENT D'UN NOUVEAU MEDICAMENT POUR UNE NOUVELLE SUBSTANCE ACTIVE

Pour pouvoir mettre un nouveau médicament sur le marché, que ce soit aux Etats-Unis ou en Europe, une Autorisation de Mise sur le Marché attribuée par les autorités compétentes est requise. Afin d'obtenir ce fameux sésame, des dossiers présentant les données sur le nouveau médicament doivent être soumis auprès des autorités de santé.

Ce dossier doit notamment inclure des résultats d'essais cliniques réalisés avec le médicament en développement. La réalisation de ces essais cliniques n'est possible que si une autorisation des autorités de santé est délivrée après soumission d'un dossier.

Nous nous attacherons donc, dans cette partie à présenter d'une part, le contenu et format des dossiers de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques et d'autre part, ceux de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché. Cela sera effectué pour les deux zones, puis nous étudierons ensuite les procédures d'évaluation des différents dossiers par les deux autorités.

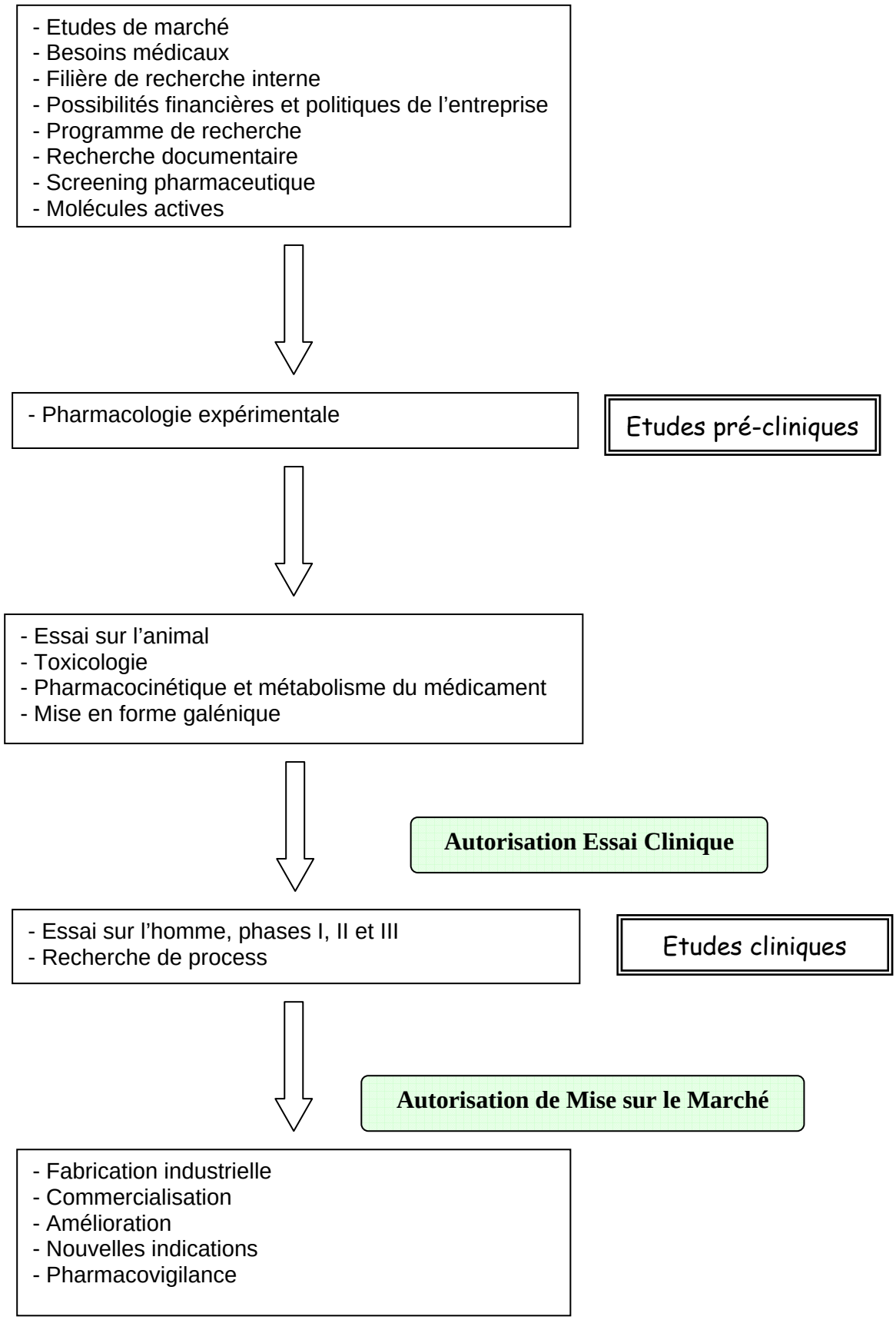
Avant cela, nous présenterons brièvement les différentes phases de développement d'un médicament.

21. Les différentes phases de développement d’un médicament

Le schéma page suivante présente de façon simplifiée les différentes étapes de la vie d’un médicament.

Ceci permet de situer à quel moment les dossiers de demande d’autorisation d’essai clinique et les dossiers de demande d’autorisation de mise sur le marché sont soumis.

Figure 4: Les différentes étapes de développement d'un médicament



Le candidat médicament entré en développement traverse une série de tests précliniques. Ces essais sont obligatoires avant toute étape de test sur l'homme.
Si les résultats de ces études sont positifs (prometteurs et non dangereux), le médicament entre en phase d'essais cliniques sur l'homme.
Ces essais cliniques chez l'homme (volontaires malades ou sains) sont systématiques afin d'en vérifier, d'en identifier tout effet indésirable, d'en étudier l'efficacité ou la sécurité d'emploi.
Ces essais se font selon trois phases :

- **Phase 1 : Tolérance ou innocuité**

Des quantités croissantes de la nouvelle molécule sont administrées à des volontaires sains, ou des patient en oncologie sous surveillance étroite. Cette phase permet d'évaluer les grandes lignes du profil de tolérance du produit et de son activité pharmacologique.

- **Phase 2 : Efficacité du produit sur de petites populations et recherche de dose**

Cette phase se déroule chez un petit nombre de patients hospitalisés. Il s'agit ici de vérifier que le rapport bénéfice/tolérance est favorable, et au moins équivalent au traitement existant et n'entraîne pas des effets secondaires importants. La dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires, est établie.

- **Phase 3 : Études "pivot"**

Dans les conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements, le rapport efficacité-tolérance est vérifié sur un grand groupe de malades. Précautions d'emploi et risques d'interactions avec d'autres produits sont identifiés. Les essais peuvent couvrir plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients.

Le résultat de ces trois étapes, lorsqu'elles sont franchies avec succès, sera présenté dans le dossier soumis aux Autorités Compétentes dans le but d'obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché. Le laboratoire pourra ainsi commercialiser son médicament (14).

22. Contenu et format des dossiers soumis

221. Contenu et format des dossiers soumis en Europe

Afin de pouvoir réaliser les essais cliniques en Europe, le demandeur doit constituer un dossier afin d'obtenir une autorisation (CTA) des Autorités Compétentes. De même, à la fin des essais cliniques, pour que le médicament puisse être commercialisé, un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit être soumis et approuvé par les Autorités européennes.

2211. Le CTA (Clinical Trial Authorisation)

22111. Bases légales

Une autorisation de l'autorité compétente ainsi qu'une opinion favorable du Comité d'éthique sont requises afin de pouvoir démarrer un essai clinique.
Nous étudierons ici uniquement le dossier soumis auprès de l'autorité compétente.

La **Directive 2001/20/EC** du 4 avril 2001 fixe les dispositions spécifiques concernant la conduite des essais cliniques. Le but de cette Directive était d'harmoniser la conduite des essais cliniques dans les différents états membres en ce qui concerne la protection des personnes, la qualité des essais réalisés (Bonnes Pratiques Cliniques) et la qualité des médicaments (Bonnes Pratiques de Fabrication), les procédures, les délais d'évaluation, les documents à soumettre. Cette directive devait également permettre des échanges d'informations sur les essais entre les différents états membres (via la base de données EudraCT par exemple) (15).
Cette Directive a été transposée en droit national dans les différents pays européens.

Le **guideline « detailed guidance on the request to the competent autorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (March 2010)»** a pour but de donner des conseils sur le format et le contenu du dossier de demande (CTA pour

Clinical Trial Authorisation) déposé auprès des autorités compétentes de tout Etat Membre. Les thèmes abordés dans cette guidance sont :

- L'autorisation d'un essai clinique pour un médicament à usage humain,
- La notification d'amendements substantiels,
- La déclaration de fin d'essai clinique.

Pour chacun de ces sujets, le guideline donne une définition et indique le format et le contenu des documents et dossiers à fournir aux autorités compétentes.

De plus, l'EMA met à disposition de nombreux guidelines scientifiques pour la réalisation, l'évaluation et l'interprétation des essais cliniques.

L'autorisation d'essai clinique donnée par une autorité compétente d'un Etat Membre sera valable uniquement dans cet Etat Membre (16).

22112. Contenu et format

Selon l'article 9 (2) de la Directive, le demandeur doit soumettre une demande d'autorisation pour l'essai clinique en bonne et due forme auprès de l'autorité compétente.

Le guideline *« detailed guidance on the request to the competent autorities for autorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (March 2010)»* préconise les documents à soumettre dans le dossier. Les éléments suivants seront transmis (16) :

-1. La lettre de couverture : cette lettre doit être signée par le demandeur. Le numéro EudraCT, le numéro du protocole ainsi que le titre de l'étude doivent être mentionnés. Elle doit également contenir toute information particulière (par exemple : première administration d'une nouvelle substance chez l'homme, design inhabituel de l'étude…) liée au dossier.

-2. La justification du numéro EudraCT : il s'agit d'un numéro unique identifiant l'essai, attribué par la base de données EudraCT (base de données dédiée aux essais cliniques réalisés en Europe).

-3. Le formulaire : le formulaire est accessible et rempli par le demandeur via internet grâce à la base de données EudraCT. Le formulaire identifie l'essai clinique, les organisations et les

individus clés responsables pour la conduite de l'essai clinique. Certaines informations telles que les noms de la « personne contact » et de « l' investigateur » ne seront pertinents que pour un Etat Membre seulement. Le formulaire devra être signé et daté par le demandeur et envoyé à l'autorité compétente de l'Etat Membre où l'essai clinique sera réalisé. La signature du demandeur confirme que l'information donnée est complète, que les documents attachés contiennent les informations exactes, qu'il est raisonnable que l'essai clinique proposé soit conduit, que les informations apportées aux autorités compétentes et aux comités d'éthique sont basées sur les mêmes données. Ce formulaire est disponible en annexe 1 : Formulaire européen de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques.

-4. Le protocole : Le contenu du protocole devra suivre le guideline sur les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). La version soumise devra inclure tous les amendements autorisés et une définition de la fin de l'essai. Le protocole devra être identifié par un titre, un numéro spécifique, un numéro de version et une date.

-5. La brochure investigateur : Le contenu, le format et les procédures de mises à jour devront se conformer à l'article 8 de la directive 2005/28/EC (directive concernant les BPC) et au guideline sur les BPC. Ce document devra être préparé à partir des informations disponibles et preuves justifiant l'essai clinique proposé et l'usage du médicament utilisé dans l'essai clinique.

-6. Les données sur le médicament expérimental : si aucune donnée n'a été précédemment soumise sur le médicament expérimental, un dossier complet sur le médicament expérimental devra être déposé. Ce dossier inclut des résumés des informations relatives à la qualité, fabrication et contrôle du médicament expérimental, des données issues des études non-cliniques et cliniques.

Ces données sont préférentiellement présentées selon le format CTD :

- <u>Données qualité :</u> des résumés des données chimiques, pharmaceutiques et biologiques devront être soumis. Le médicament expérimental devra se conformer aux principes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) selon la Directive 2003/94/EC.
- <u>Données non-cliniques de pharmacologie et de toxicologie :</u> des résumés des données non-cliniques de pharmacologie et de toxicologie devront être soumis. Une liste des études conduites ainsi que les références de la littérature devront être présentées. Une

analyse critique des données disponibles et une évaluation de la sécurité du produit dans le contexte de l'essai clinique devront être réalisées.

- Données sur les essais cliniques précédents et utilisation chez l'homme : cette section résume les données disponibles sur les essais cliniques précédents et l'utilisation chez l'homme du médicament expérimental.
- Evaluation du bénéfice-risque global : cette section devra comporter un résumé qui analyse de façon critique les données non-cliniques et cliniques en relation avec les risques et bénéfices potentiels de l'essai clinique proposé.

Dans certains cas, un dossier simplifié pour le médicament expérimental peut être déposé. Ceci est possible lorsque le médicament expérimental a une AMM dans un état membre ou lorsqu'un CTA pour le même médicament expérimental a été approuvé dans l'état membre concerné.

En fonction de la réglementation nationale des différents Etats Membres, des informations et documents spécifiques peuvent être demandés par l'autorité concernée.
Afin de délivrer une autorisation d'essai clinique, le dossier soumis est évalué par l'autorité compétente de l'Etat Membre concerné.

- **Maintenance du dossier d'essai clinique**

Après le début d'un essai clinique, l'article 10 (a) de la Directive 2001/20/EC permet de faire des amendements. Seuls les amendements substantiels doivent être notifiés à l'autorité compétente et au comité d'éthique concernés. Lorsque des mesures urgentes de sécurité doivent être prises pour protéger les sujets de l'essai clinique, ces mesures doivent être notifiées dès que possible auprès de l'autorité compétente.

2212. Les différentes procédures d'enregistrement

En Europe, il y a différentes procédures d'enregistrement disponibles. J'ai choisi de présenter le dossier d'AMM ainsi que son évaluation et son maintien pour la procédure centralisée, je donne néanmoins ci-dessous une courte définition de chaque procédure disponible en Europe.

22121. La procédure nationale

La procédure nationale est destinée aux médicaments qui ne sont pas commercialisés dans plus d'un Etat membre. L'AMM est délivrée pour un Etat Membre unique.

22122. Les procédures communautaires

Les procédures communautaires sont utilisées lorsque le médicament est destiné à plusieurs Etats membres de la Communauté européenne.

221221. La procédure centralisée

L'AMM octroyée par l'EMA est valable pour tous les pays membres de l'Union Européenne : il s'agit d'une AMM unique.
Elle confère à son titulaire l'ensemble des droits et obligations d'une AMM qui aurait été octroyée par chacun des Etats Membres.
Le **règlement 726/2004/CE** présente la procédure centralisée pour l'autorisation des médicaments à usage humain et vétérinaire.
Selon ce règlement, cette procédure est <u>obligatoire</u> pour (17) :

- Les médicaments issus de l'un des procédés biotechnologiques suivants:
  - technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant,
  - expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères,
  - méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux.
- Les médicaments de thérapie innovante,

- Les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active qui, à la date du 20 novembre 2005, n'était pas autorisée dans la Communauté et dont l'indication thérapeutique est le traitement d'une des affections suivantes:
  - syndrome d'immunodéficience acquise,
  - cancer,
  - maladie neurodégénérative,
  - diabète,
  - maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires,
  - maladies virales.
- Les médicaments désignés comme des médicaments orphelins.

Cette procédure peut également être utilisée pour (17):

- Les médicaments contenant une nouvelle substance active qui n'est pas autorisée dans la Communauté,
- Les médicaments présentant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou les médicaments présentant pour les patients un intérêt au niveau communautaire,
- Les médicaments génériques à condition que le médicament comme produit de référence soit autorisé lui-même, selon la procédure centralisée.

22122. La procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée

Les procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle sont basées sur la reconnaissance par les autorités nationales compétentes d'une première évaluation du dossier réalisée par les autorités d'un seul Etat Membre (18).

La procédure de Reconnaissance Mutuelle (19):

La procédure de Reconnaissance Mutuelle a été mise en place le 1er janvier 1995 par la directive 93/39/EEC. Elle a été modifiée par la Directive 2004/27/EC que les Etats Membres doivent appliquer depuis le 30 octobre 2005.
Elle s'applique aux situations où la spécialité a déjà reçu une AMM dans un des Etats Membres.
Elle est décrite dans le volume 2A chapitre 2 du « Notice to Applicant ».

Le principe de la reconnaissance mutuelle est de faire reconnaître à un ou plusieurs Etats membres de l'Union Européenne choisis par le demandeur une AMM nationale déjà existante. Le demandeur fournit un dossier identique à tous les états membres. Un des Etats membres, l'état membre de référence (RMS), évalue le dossier soumis et envoie un rapport d'évaluation à tous les états membres concernés (CMS). Les CMS reconnaissent ensuite la décision du RMS.

Les états membres doivent approuver durant la procédure le rapport d'évaluation, le RCP et l'étiquetage.

La procédure de reconnaissance mutuelle se déroule selon les étapes suivantes :

- Validation nationale réalisée par le RMS,
- Préparation du rapport d'évaluation par le RMS (90 jours),
- Validation du rapport par les CMS (15 jours),
- Approbation par les CMS (90 jours),
- Discussion si nécessaire au niveau du groupe de coordination (60 jours),
- Phase Autorisation de Mise sur le Marché nationale (30 jours).

La procédure décentralisée :

La procédure décentralisée doit être utilisée afin d'obtenir des autorisations de mise sur le marché dans différents états membres où le médicament n'a pas encore d'AMM (19).

Le dépôt du dossier a lieu de façon simultanée dans tous les états membres concernés par la procédure.

Les états membres doivent approuver pendant la procédure le rapport d'évaluation, le RCP, la notice et l'étiquetage.

Les différentes étapes de la procédure sont les suivantes (20) :

- Phase de validation,
- Evaluation nationale (120 jours),
- Evaluation européenne (90 jours),
- Discussion avec le groupe de coordination si nécessaire (60 jours),
- Phase AMM nationale (30 jours).

2213. Le dossier de demande d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)

22131. Bases légales

La Directive 2001/83/EC fixe les dispositions applicables pour une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain.
La directive précise que les documents et renseignements qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché doivent démontrer que le bénéfice lié à l'efficacité l'emporte sur les risques potentiels (21).
Les informations concernant la présentation, le contenu et le format du dossier sont présentées dans différents **guidelines** préparés par la Commission Européenne. Ces guidelines sont disponibles dans le volume 2 *« Notice to Applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use »* et le volume 3 *« Scientific guidelines for medicinal products for human use »* des publications de la Commission Européenne intitulées *« The rules governing medicinal products in the European Union ».*
Par exemple, le format du dossier est détaillé dans le document nommé *«Notice To Applicants, Medicinal Products for Human Use, Presentation and Format of the Dossier, Common Technical Document, Vol. 2B*».

22132. Format et contenu (22)

Le dossier d'AMM qui doit être soumis auprès des autorités européennes doit se présenter selon le format appelé Common Technical Document (CTD) commun à l'Europe, aux Etats-Unis et au Japon mis en place par ICH. Il comprend des informations administratives ainsi que des documents démontrant la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Le CTD s'organise en 5 modules. Le contenu du module 1 est défini par la Commission Européenne après consultation des autorités compétentes des états membres, de l'Agence Européenne du Médicament et des parties intéressées. Les modules 2, 3, 4 et 5 sont conçus pour être communs entre les différentes régions.

Le module 2 contient les résumés des modules 3, 4 et 5 ; plus précisément il comprend le résumé Qualité (QOS), les résumés ainsi que les exposés des données non-cliniques et cliniques.
La documentation chimique, biologique et pharmaceutique est contenue dans le module 3.
Les documents concernant les tests toxicologiques et pharmacologiques réalisés sur la substance active et le produit fini sont contenus dans les rapports des études non-cliniques (module 4).
Les documents concernant les essais cliniques réalisés avec le médicament sont contenus dans les rapports des essais cliniques (module 5).

Etude détaillée du module 1 :

Il contient les éléments suivants :

-1.0. La lettre de couverture : elle a pour but de présenter brièvement le contenu du dossier et de préciser tout élément pouvant intéresser les évaluateurs du dossier.

-1.1. La table des matières : elle présente l'ensemble des modules soumis pour le dossier. Elle suit un modèle précis tel que défini par le guideline.

-1.2. L'Application Form : le formulaire est disponible sur le site de la Commission Européenne. Les différentes rubriques du formulaire doivent être remplies par le demandeur et sont les suivantes:

- le type de dossier soumis et le type de procédure choisi,
- les informations concernant la désignation orpheline si applicable,
- le cadre légal pour la soumission du dossier,
- les exigences concernant la réglementation pédiatrique,
- les caractéristiques du produit pharmaceutique : le nom d'invention du médicament, le code ATC, le nom de la substance active, le groupe pharmacothérapeutique, la voie d'administration, le statut légal, le titulaire de l'AMM, les fabricants, la composition qualitative et quantitative,
- les informations sur l'avis scientifique si applicable,
- les informations sur d'autres AMM disponibles pour le même médicament,
- la liste des documents joints avec le module 1.

Ce formulaire est joint en annexe 2 Formulaire européen de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché: Application Form.

-1.3. L'information Produit : elle comprend le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), l'étiquetage et la notice. Des templates, mis à disposition par l'agence européenne du médicament, existent pour la mise en page de ces documents et doivent être utilisés par les demandeurs. Une maquette du packaging immédiat et extérieur du médicament doit être également soumise avec le dossier (Article 8 de la directive 2001/83/EC).
De même, un spécimen de ces documents peut être requis au moment de la soumission initiale.
De plus, ce module peut également contenir des données issues de la consultation de groupe de patients. En effet, selon les articles 59(3) et 61(1) de la directive 2001/83/EC, la notice doit faire l'objet de consultation de groupes de patients afin de s'assurer qu'elle est lisible, claire, facile à utiliser et le résultat de ces évaluations par les patients doit être transmis à l'agence.
Enfin, ce module comprend le descriptif des informations apparaissant en braille sur le packaging du médicament (en accord avec l'Article 56a de la directive 2001/83/EC).

-1.4. Informations concernant les experts : en accord avec l'article 12 de la directive 2001/83/EC, les experts doivent rédiger des rapports détaillés sur les documents constituant les modules 3, 4 et 5. Dans cette partie du module 1, une déclaration signée ainsi qu'un curriculum vitae résumant leurs activités doivent être fournis.

***-1.5. Exigences particulières pour certains types de demande* :** cette partie concerne les dossiers dits bibliographiques, les dossiers portant sur les génériques, hybrides et biosimilaires, les demandeurs qui souhaiteraient la période d'exclusivité, une AMM pour circonstances exceptionnelles, une AMM conditionnelle. Des documents spéciaux sont requis pour ces différents cas.

-1.6. Evaluation du risque environnemental : des données concernant l'évaluation des risques potentiels du médicament sur l'environnement doivent être soumises en accord avec l'Article 8 de la Directive 2001/83/EC.

-1.7. Informations relatives aux données d'exclusivité pour les médicaments orphelins : cette section est requise uniquement pour les médicaments ayant obtenu une désignation

orpheline mais également pour les médicaments qui proposent une indication similaire à celle d'un médicament orphelin déjà autorisé.

-1.8. Informations relatives à la pharmacovigilance : le système de pharmacovigilance ainsi que le plan de gestion de risque qui seront mis en place par le demandeur doivent être détaillés.

-1.9. Informations relatives aux essais cliniques : une déclaration certifiant que les essais cliniques réalisés en dehors de l'Union Européenne sont conformes aux exigences de la Directive 2001/20/EC.

-1.10. Informations relatives aux exigences pédiatriques **:** en accord avec le règlement européen pédiatrique EC/1901/2006, les données relatives aux information pédiatriques doivent être insérées dans cette section du module 1.

.

222. Contenu et format des dossiers soumis aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, une fois que les données précliniques sont suffisantes pour commencer les études cliniques, toutes ces données sur le produit sont compilées dans un dossier : l'IND (Investigational New Drug). La soumission de ce dossier auprès de la FDA est une étape indispensable pour pouvoir entrer en phase clinique. Quand le programme clinique arrive à sa fin et que le laboratoire a réuni suffisamment de données sur le produit toutes ces données sont rassemblées dans un dossier final qui sera soumis lui aussi à la FDA : il s'agit du NDA (New Drug Application). C'est après l'évaluation de ce dossier que la FDA autorisera ou non la commercialisation du nouveau médicament aux Etats-Unis. (23)

2221. L'IND (Investigational New Drug)

22211. Bases légales

L'IND est déposé auprès de la FDA et du comité d'éthique par le laboratoire pharmaceutique.
La réglementation relative à l'IND est décrite en détail dans le **Code de la Réglementation Fédérale, titre 21 partie 312**.
Le format requis est décrit dans le 21 CFR 312.23.

L'IND est une demande d'autorisation d'administrer chez l'homme un médicament en développement.
Légalement, il s'agit d'une demande d'exemption de la loi fédérale qui interdit le transport entre états d'un médicament qui n'a pas d'autorisation de mise sur le marché. Afin que la firme puisse expédier le médicament de recherche aux investigateurs cliniques situés dans d'autres états, elle doit obtenir une exemption de cette loi. L'IND est donc le moyen par lequel l'industriel obtient techniquement cette exemption. Cependant une de ses finalités est aussi de fournir la documentation nécessaire pour continuer le développement du médicament chez l'homme (23).
Dans la plupart des cas, la demande d'IND est le résultat d'un programme de développement préclinique réussi.

Différents guidelines traitent l'IND.

22212. Contenu et format

L'information contenue dans l'IND concerne trois grands domaines (24) :

-Pharmacologie animale et études toxicologiques : données précliniques permettant d'évaluer si le produit possède une sécurité suffisante pour commencer les premiers essais cliniques.

-Fabrication : informations sur la composition, la fabrication, les spécifications, la stabilité et les contrôles effectués au cours de la fabrication du médicament.

-Protocole clinique : protocoles détaillés des études cliniques proposées afin de limiter les risques inutiles pour les patients au cours de la phase initiale des études cliniques. Des informations sur les qualifications des investigateurs cliniques sont aussi demandées.

Le dossier comprend 10 sections principales (25) :

-1.Formulaire (FDA form 1571) il s'agit d'un formulaire officiel (identifiant notamment le demandeur, la phase de l'essai clinique, les personnes responsables de l'essai, les transferts d'obligations vers une CRO s'il y a lieu) qui doit être rempli par le promoteur et soumis en trois exemplaires à l'agence. Ce formulaire est présenté en annexe 3 Formulaire américain de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques: FDA Form 1571.

-2.Table des matières présente les différents documents soumis.

***-3. Introduction* :** il s'agit de fournir des informations sur le produit : nom du produit, classe pharmacologique, structure de la molécule, formulation, voie d'administration et résumé de l'expérience chez l'homme s'il y en a.

***-4. Plan général d'investigation* :** il s'agit de décrire le plan d'investigation pour l'année à venir : indication étudiée, objectifs des études proposées, types d'études, durée, nombre de sujets.

***-5. Brochure Investigateur* :** son but est de fournir aux investigateurs toutes les informations connues sur le médicament. Il contient un résumé des informations sur les effets pharmacologiques et toxicologiques, la pharmacocinétique, les données de sécurité et d'efficacité des précédentes études, les effets indésirables potentiels et les précautions d'emploi. Ce document est mis à jour annuellement et plus si nécessaire (par exemple pour inclure des informations sur un effet indésirable sérieux).

-6. Protocoles cliniques : Cette partie décrit le protocole clinique de chaque étude et fournit des informations sur les investigateurs. Les approbations des comités d'éthique doivent aussi figurer, avec le formulaire de consentement des patients. Un protocole doit être soumis à chaque nouvelle étude.

-7. Données de chimie, fabrication et contrôle (Chemistry, Manufacturing and Control ou CMC) : décrivent la qualité, la pureté, l'identification et le dosage du produit en investigation. Le promoteur doit aussi démontrer qu'il fabrique le médicament conformément à la réglementation américaine.

***-8. Données de pharmacologie préclinique et toxicologie* :** fournissent toutes les informations déjà disponibles sur les études pharmacologiques et toxicologiques, cette partie est mise à jour dès que de nouveaux résultats sont disponibles.

***-9. Expérience chez l'homme* :** si des études cliniques ont déjà été entreprises ou si le produit ou un de ses constituants a déjà été commercialisé, les résumés et rapports d'études doivent être fournis, ainsi que toutes les publications sur le produit.

***-10. Informations complémentaires* :** cette section doit être renseignée si par exemple le produit contient des substances radioactives ou s'il peut induire une dépendance ou un abus.

Un IND peut être retiré à tout moment par le laboratoire (21 CFR 312.38), à la condition que toutes les études en cours soient clôturées, que la FDA et les investigateurs en soient informés et que tous les stocks de médicaments soient renvoyés au laboratoire.

Mises à jour de l'IND

-Amendements (21 CFR 312.30)

Dès que de nouvelles informations sont disponibles, le laboratoire doit les soumettre sous forme d'amendements. Ce processus dure aussi longtemps que des études cliniques sont conduites. Même après l'approbation du NDA, de nouvelles études peuvent être conduites sous cet IND (par exemple pour de nouvelles indications).

-Rapports annuels (21 CFR 312.45)

En plus des amendements, un rapport annuel incluant les mises à jour de l'IND doit être fourni à la FDA, 60 jours après la date anniversaire du dépôt du dossier d'investigation. Ce rapport doit contenir :
-les informations sur les études cliniques en cours, les effets indésirables, les modifications de fabrication, les derniers résultats précliniques,
-un plan de recherche clinique pour l'année à venir,
-une brochure investigateur mise à jour.

2222. Le NDA (New Drug Application)

Le NDA est la voie par laquelle le laboratoire demande formellement à la FDA l'autorisation de commercialiser un médicament aux Etats-Unis, sur la base de sa qualité, sa sécurité et son efficacité qui doivent être démontrées.

22221.Bases légales

Selon le **FD&C Act**, le NDA doit fournir suffisamment de données et d'informations pour permettre à la FDA d'évaluer :

-la sécurité et l'efficacité du médicament (rapport bénéfice/risque),

-la qualité du médicament : évaluation des méthodes de fabrication et de contrôle,

-la validité de l'étiquetage du médicament.

La réglementation concernant le NDA est énoncée dans le **21CFR 314**.
La FDA a également préparé une série de **guidelines** sur le contenu et le format du NDA.

22222.Contenu et format

Comme cela est fait en Europe, le format CTD est utilisé aux Etats-Unis.

La documentation exigée dans un NDA inclut la composition du médicament, les résultats des études chez l'animal, le devenir du médicament dans le corps humain, les résultats des essais cliniques et la façon dont il est fabriqué, traité et étiqueté (2).

Le NDA doit contenir toutes les informations disponibles concernant l'indication proposée collectées par le laboratoire tout au long du développement du produit. Les données rassemblées pendant les études chez l'animal et les études chez l'homme déjà soumises dans l'IND deviennent une partie du NDA.
On trouvera des informations sur :

-les études précliniques

-les études cliniques

-la fabrication

-l’étiquetage

-autres informations.

Selon le format CTD, le module 1 américain, contenant les informations administratives nationales se compose des éléments suivants :

***- Formulaire 356h (Form 356h)* :** Ce formulaire, qui sert d’introduction au dossier, fournit une liste complète des éléments que chaque dossier doit contenir, ainsi que des informations de base concernant le demandeur, le médicament (molécule chimique, dosage et indication proposée) et l’établissement fabricant (sites de fabrication, d’emballage et de contrôle). Ce formulaire est présenté en annexe 4 Formulaire américain de demande d’Autorisation de Mise sur le Marché: Form 356h.

***- Informations sur le brevet (Patent Information)* :** tous les brevets en rapport avec le médicament doivent être listés. Ces informations sont publiées par la FDA dans « l’orange book » qui indique l’ensemble des médicaments approuvés par la FDA (les numéros de brevet, les dates d’expiration ainsi que les noms des titulaires d’AMM sont mentionnés).

- Certificat d’exclusion (Debardment certification) : Le sponsor certifie qu’il n’a pas utilisé et qu’il n’utilisera pas les services de personnes ou d’entreprises qui n’ont plus le droit de travailler sur les dossiers de NDA et qui sont sur la liste des exclus publiée au Federal Register. Ce certificat est signé habituellement par le département légal du demandeur.

- Formulaire de paiement des redevances (User Fee Cover Sheet) : Ce formulaire a été conçu afin de recenser le minimum d’informations nécessaires pour déterminer le montant des redevances pour la revue du dossier et pour aider la FDA dans le suivi des paiements. Ce formulaire est le formulaire FDA n°3397.

- Divulgation des informations financières (Financial disclosure information) :

Le demandeur doit soumettre une liste de tous les investigateurs cliniques qui ont conduit les essais cliniques. Le demandeur doit divulguer ou certifier les informations concernant les intérêts financiers des investigateurs cliniques qui ne seraient pas salariés du demandeur. Le demandeur doit donc soumettre pour chaque investigateur clinique, soit un certificat précisant

qu’aucun arrangement financier n’existe, soit un document divulguant à la FDA la nature de ces arrangements (21 CFR Partie 54).

- Proposition d’étiquetage et de notice

- Evaluation du risque sur l’environnement : Une description des données requises dans cette partie est décrite dans le 21CFR Partie 25.40.

223. Eléments de comparaison entre les deux zones

-Pour les dossiers de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques :

Tableau 2 : comparaison Europe/Etats-Unis : dossier de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques

	Europe	**Etats-Unis**
Autorisation de l'Autorité Compétente	Nécessaire pour débuter l'essai clinique	Nécessaire pour débuter l'essai clinique
Implication d'un comité d'éthique pour pouvoir débuter un essai clinique	Oui	Oui
Autorité Compétente	Une autorité compétente par pays de l'UE	Une unique autorité compétente : la FDA
Validité du dossier	1 CTA pour Essai Clinique valable pour un pays	1 IND pour un produit en développement
Contenu	Variabilité du contenu en fonction des Etats Membres mais base commune indiquée dans la guideline	Contenu unique
Mise à jour	- Réalisée par l'intermédiaire d'amendements - Rapport annuel de sécurité	- Réalisée par l'intermédiaire d'amendements - Rapports annuels

De plus, pour les deux zones, le contenu du dossier présente de nombreuses similitudes, en effet aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis les documents suivants doivent être soumis : un formulaire, une brochure investigateur, un protocole, des données sur la qualité du médicament expérimental, des données non-cliniques de pharmacologie et de toxicologie ainsi que des données sur les précédents essais cliniques réalisés chez l'homme.

-Pour les dossiers de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché :

Tableau 3 : comparaison Europe/Etats-Unis : dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché

	Europe	**Etats-Unis**
Procédures d'enregistrement	4 procédures	1 procédure unique
Format du dossier	Format identique CTD	Format identique CTD
Module 1 / documents administratifs		Parties administratives spécifiques: -Informations sur les brevets -Formulaire de paiement des redevances -Divulgations des informations financières -Certificat d'exclusion

On observe une unité dans le format du dossier soumis, pour les deux zones le format CTD est suivi. Cependant, le contenu des modules 2,3,4 et 5 sera variable selon les régions. Ces différences de contenu ne sont pas développées ici.

Néanmoins, de grandes différences sont présentes au niveau du module 1. Des documents administratifs concernant des informations sur les brevets, sur la divulgation des informations financières ainsi qu'un certificat d'exclusion sont en effet requis aux Etats-Unis seulement. Cependant, un formulaire, l'information produit (RCP, notice, étiquetage) et l'évaluation du risque environnemental doivent être déposés lors d'une nouvelle demande dans les deux régions.

23. Procédures d'évaluation des dossiers

231. Procédures d'évaluation des dossiers en Europe

2311. Evaluation du dossier de demande de CTA

-Acceptabilité du dossier

Selon la guideline « detailed guidance on the request to the competent autorities for autorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (March 2010) », si le dossier n'est pas recevable, valide, le demandeur doit en être informé dans **les 10 jours calendaires** suivant la date de réception du dossier par l'Autorité Compétente.

-Evaluation

La Directive européenne 2001/20/EC indique que l'examen d'une autorisation de demande d'essai clinique doit être achevée le plus rapidement possible et **ne dépasse pas 60 jours.** Les États membres peuvent, dans leur domaine de compétence, fixer un délai inférieur à 60 jours, si cela est conforme à la pratique habituelle. L'autorité compétente peut néanmoins notifier au promoteur, avant la fin de cette période, qu'elle n'a pas de motif de ne pas accepter.

L'évaluation est basée sur la protection des participants à l'essai. Cette dernière est assurée par une évaluation des risques fondée sur les résultats des essais toxicologiques préalables à tout essai clinique. De plus, le respect des Bonnes Pratiques Cliniques et des Bonne Pratiques de Fabrication est examiné (15).

L'évaluation du dossier est réalisée par des évaluateurs, experts de l'Etat Membre où le dossier est soumis.

Chaque état membre a transposé cette Directive en droit national, les délais d'évaluation et la procédure d'évaluation sont donc variables en fonction des Etats Membres. De plus, le comité d'éthique et l'autorité compétente n'évaluent pas les mêmes documents selon les Etats Membres. Le document appelé « CTA assessment in Member States », présenté en annexe 5,

préparé par le CFTG, présente les documents évalués par le Comité d'Ethique et ceux évalués par l'Autorité Compétente pour chaque Etat Membre.

-Le CFTG

Afin de coordonner l'implémentation de la Directive européenne dans les Etats Membres, le HMA (Heads of Medicines Agency) a établi dès 2004 un groupe appelé « Clinical Trials Facilitation Group (CFTG) ».

Le CFTG tient lieu de forum de discussion afin de convenir de principes et de procédures applicables par tout le réseau réglementaire européen des médicaments (the European medicines regulatory network (EMRN)). Il promeut également l'harmonisation des décisions suite à l'évaluation des essais cliniques et des procédures administratives dans l'ensemble des Etats Membres. Il existe une guideline nommée « Guidance document for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications » datée de mars 2010 et préparée par le CFTG. Cette guideline propose une harmonisation de la procédure d'évaluation des demandes d'essais cliniques multinationales. Cette possibilité d'harmonisation est proposée avant la phase nationale d'évaluation, qui reste valable et sur la base du volontariat. Elle s'applique en priorité aux demandes concernant des médicaments administrés pour la première fois à l'homme et aux produits « critiques » (expertise limitée en Europe pour des médicaments ayant un nouveau mécanisme d'action, classes de médicaments connues pour présenter des problèmes de sécurité, données pré-cliniques anormales non-résolues…) ou aux essais « critiques » (population limitée telle que pour les maladies orphelines, les cancers peu communs, les maladies pédiatriques avec un faible nombre de participants, les besoins médicaux non satisfaits…). Cette procédure se déroule en deux étapes :

- *La phase d'évaluation par le groupe de facilitation des essais cliniques* (60 jours),
- *La phase nationale* : les demandes d'autorisation doivent se faire nationalement dans chaque Etat concerné, mais les délais d'approbation sont écourtés.

En raison du nombre important d'essais cliniques, une phase pilote a été mise en place et s'applique aux essais cliniques multinationaux qui concernent au minimum trois Etats Membres. Durant cette phase pilote aucune redevance ne sera demandée pour la procédure de VHP.

La mise en place de cette procédure est donc la preuve d'une volonté d'harmonisation de l'évaluation au niveau européen (26).

2312. Evaluation du dossier de demande d'AMM

Le procédé d'évaluation du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché est décrit dans la « Notice To Applicants, volume 2A, procedures for marketing autorisation, chapter 4 Centralised Procedures » :

-Pré-soumission (27)

Au moins 7 mois avant la soumission, le demandeur doit informer l'EMA de son intention de soumettre une demande d'AMM et doit fournir une date réaliste du mois de soumission. A ce moment, le demandeur doit donner les informations clés concernant le dossier qui sera soumis (la base légale proposée du dossier, une indication du nombre de dosages, de formes pharmaceutiques, une justification concernant l'éligibilité du produit à l'évaluation du dossier selon la procédure centralisée, une ébauche du résumé des caractéristiques du produit…). Le formulaire concernant l'éligibilité de l'évaluation du dossier selon la procédure européenne est soumis pour avis au CHMP. Le CHMP informe le demandeur de son acceptation ou de son refus de l'évaluation du dossier selon la procédure centralisée.

Les rapporteur et co-rapporteur sont choisis parmi la liste d'experts européens disponibles sur le site de l'EMA. Les noms de ces experts sont communiqués au demandeur au même moment que le rapport d'évaluation de J80.

Un nom d'invention unique est utilisé pour les produits enregistrés en procédure centralisée ; le demandeur doit proposer un nom pour évaluation au plus tôt 12 mois et au plus tard 4 à 6 mois avant la date prévue de soumission du dossier.

L'EMA met en place une équipe nommée « product team » par produit qui est impliquée à différents niveaux lors du process de revue de l'application. Par exemple, cette équipe est chargée de veiller au respect du calendrier de la procédure, d'apporter un soutien réglementaire aux rapporteurs, co-rapporteurs et membres du CHMP, d'apporter des conseils techniques et administratifs aux demandeurs lors de la préparation du dossier d'AMM…

Il est important de préciser que lors de la préparation de la soumission d'un dossier de demande d'AMM, le demandeur a l'opportunité de rencontrer l'EMA à travers une réunion

appelée « pre-submission meeting » au cours de laquelle le demandeur présente les caractéristiques majeurs du dossier et interroge l'EMA sur des points qui l'intéressent.

-Validation par l'EMA

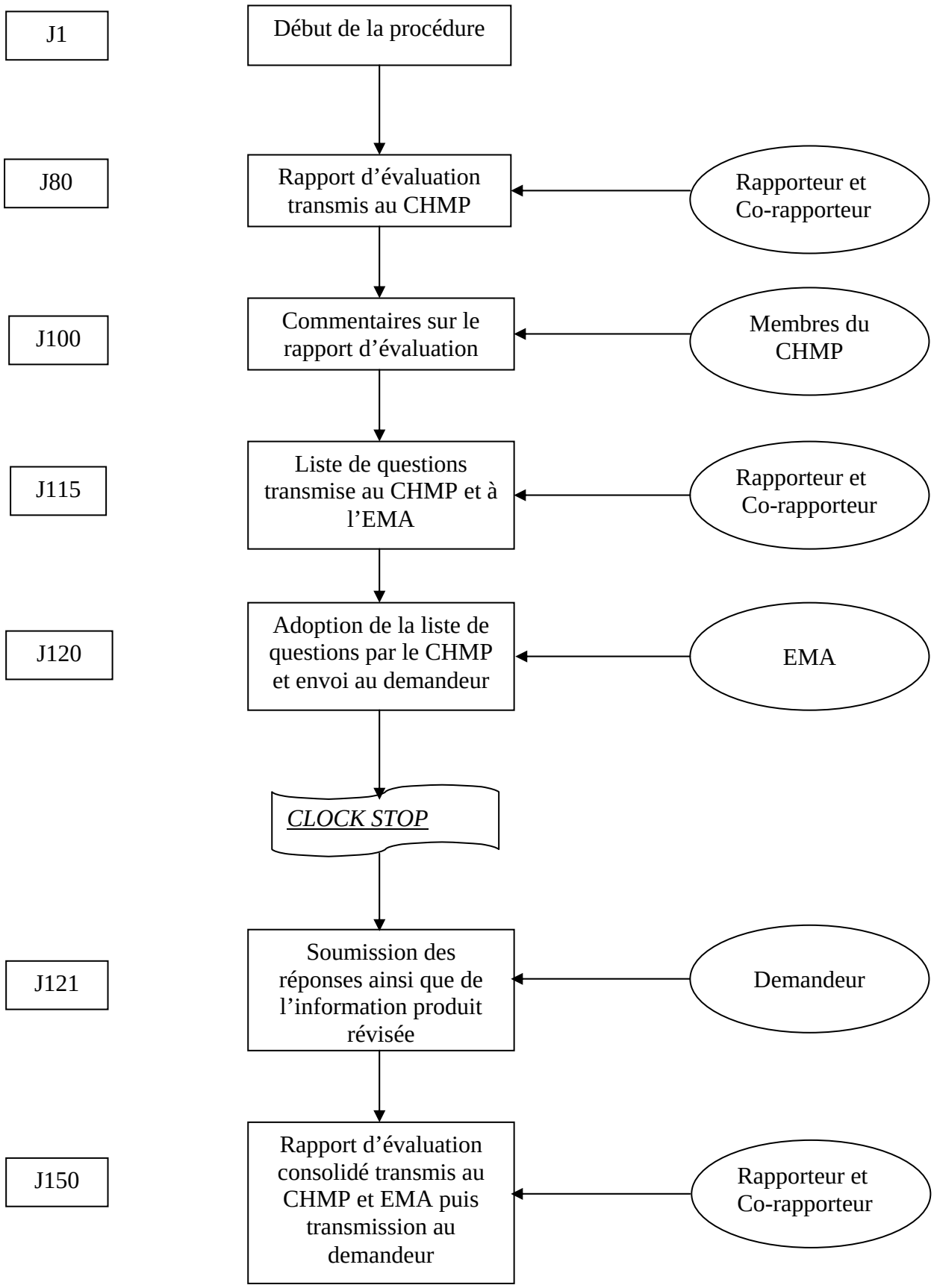
La validation de la demande s'effectue dans les **10 jours suivant la réception du dossier** (28).
Si la demande est jugée acceptable, un avis de validation positive est transmis par écrit au demandeur. Cette notification est accompagnée d'un calendrier d'évaluation.
Si la demande est jugée insuffisante ou non-conforme au cadre du format CTD européen, le demandeur recevra une notification écrite de refus. Il pourra s'il le souhaite présenter une nouvelle demande, c'est à dire un nouveau dossier (27).

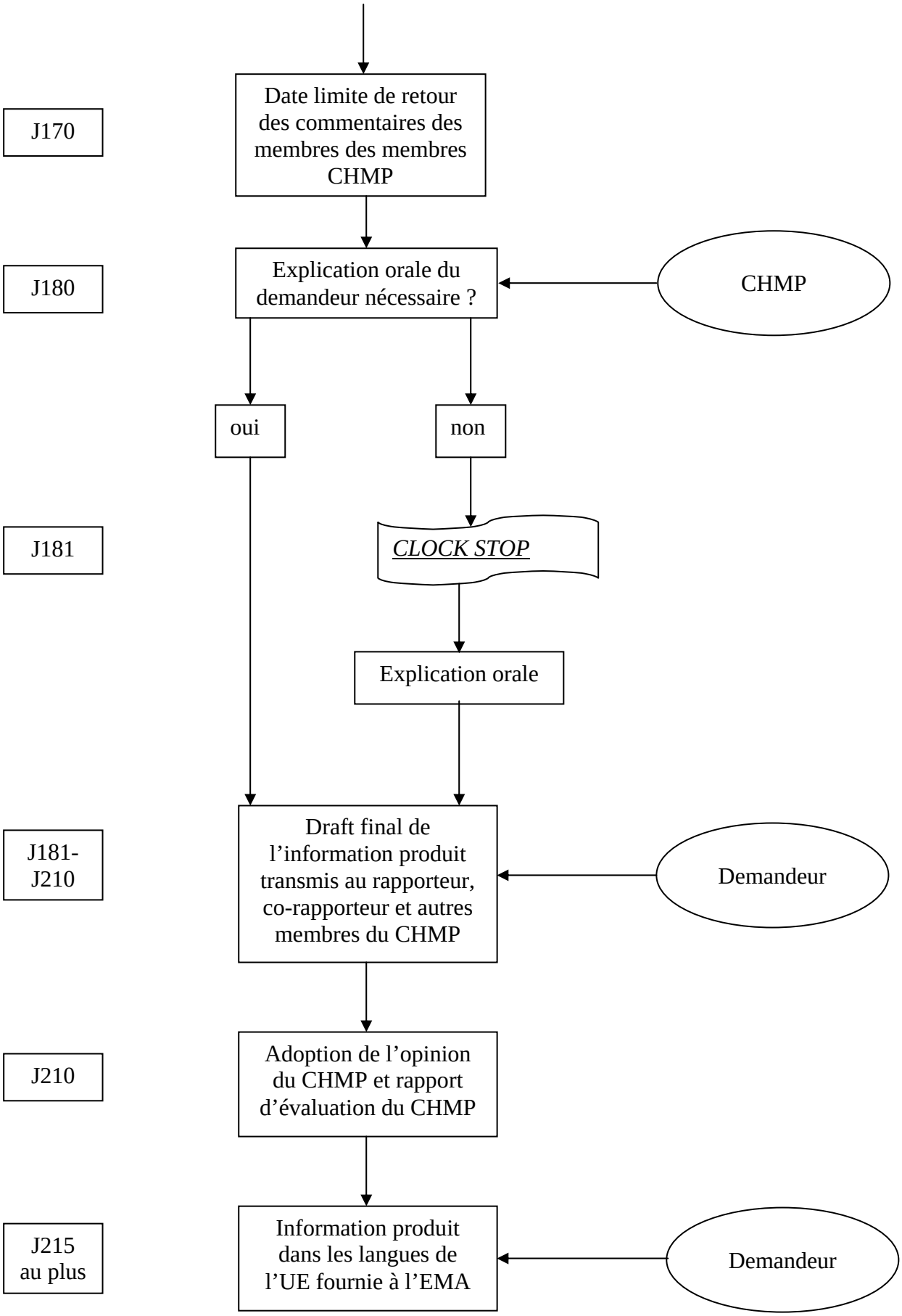
-Evaluation du dossier (27)

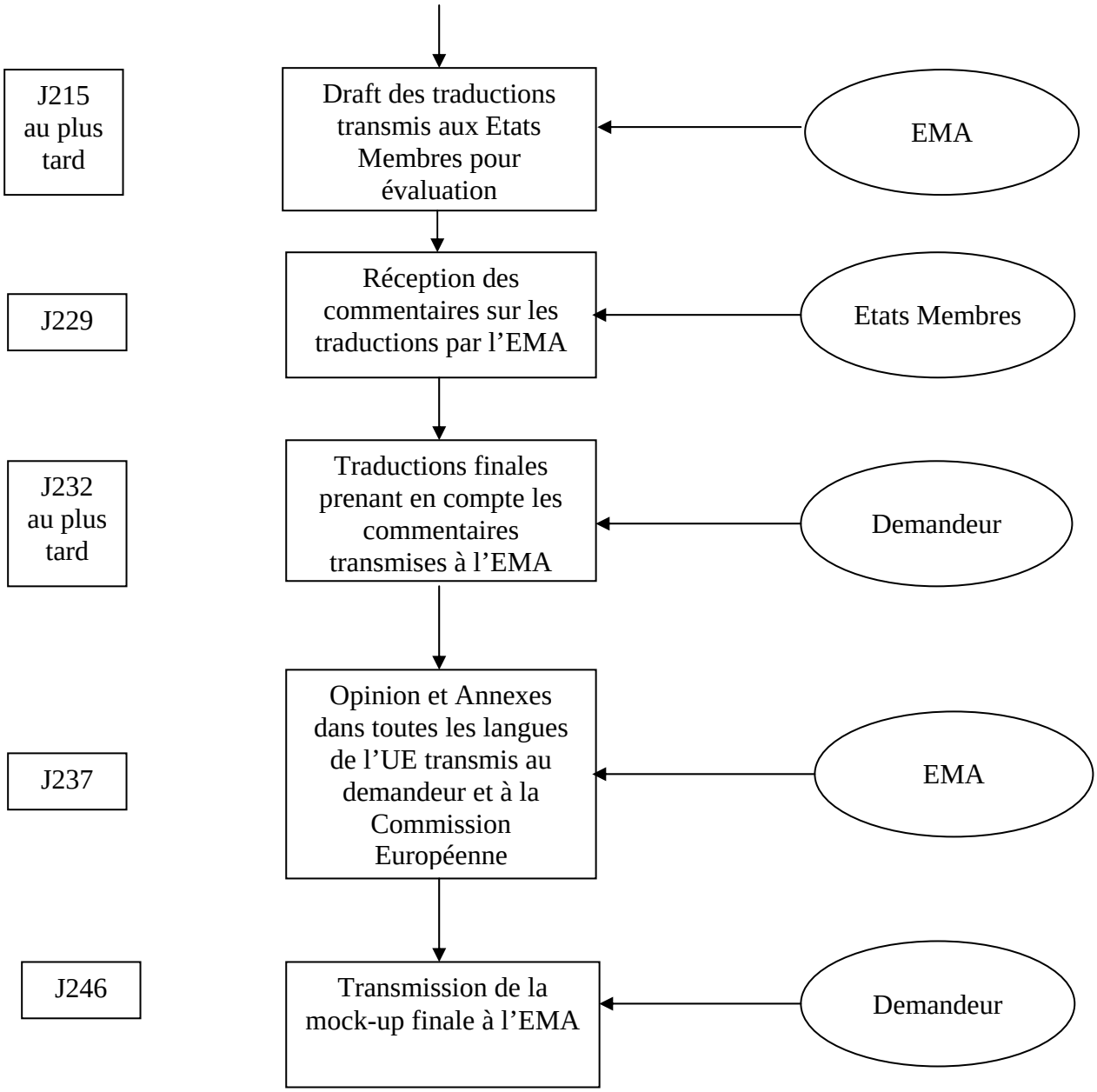
Une fois l'application validée, la procédure d'évaluation du dossier peut débuter.
L'EMA doit s'assurer que l'opinion du CHMP est donnée en **210 jours.**

Le schéma suivant présente le détail du processus d'évaluation d'un dossier de demande d'AMM selon la procédure centralisée. Sont exposés ci-après le calendrier d'évaluation, les étapes de la procédure et les acteurs clefs à chaque étape de la procédure.

Figure 5 : Processus de revue des dossiers en Procédure Centralisée (27)




J170
Date limite de retour des commentaires des membres des membres CHMP
J180
Explication orale du demandeur nécessaire ?
CHMP
oui
non
J181
CLOCK STOP
Explication orale
J181-J210
Draft final de l'information produit transmis au rapporteur, co-rapporteur et autres membres du CHMP
Demandeur
J210
Adoption de l'opinion du CHMP et rapport d'évaluation du CHMP
J215 au plus
Information produit dans les langues de l'UE fournie à l'EMA
Demandeur



Les inspections, GMP, GCP et GLP, demandées dans le cadre d'un dossier de nouvelle demande d'AMM, doivent être adoptées par le CHMP (à tout moment de l'évaluation) et doivent être réalisées dans le délai des 210 jours de la procédure. Le demandeur doit par conséquent s'assurer que les sites sont prêts à être inspectés dés le moment du dépôt du dossier (27).

232. Procédures d'évaluation des dossiers aux Etats-Unis

2321. Evaluation de l'IND

Avant la soumission de l'IND, le demandeur a la possibilité de demander une rencontre avec la FDA. Cette réunion est appelée « réunion pre-IND », sa base légale est le **21 CFR 312.82**. Cette réunion a lieu avant l'initiation de la première étude clinique. Elle représente pour le laboratoire une opportunité de s'assurer que les études précliniques sont suffisantes pour commencer les études chez l'homme et/ou discuter du plan de phase I.
C'est aussi une occasion pour le laboratoire d'ouvrir une discussion, à un stade précoce du développement, sur les données à fournir et les questions scientifiques à résoudre avant la soumission de l'IND (10).

Après soumission de l'IND, les objectifs principaux de la FDA (21 CFR 312.22) pendant l'examen de l'IND sont (24) :

-de déterminer si les données précliniques montrent une sécurité suffisante du produit pour l'administration chez l'homme

-de déterminer si les protocoles des études cliniques proposées exposeront les sujets à des risques inutiles.

En pratique le but de l'évaluation est :

-d'assurer la sécurité des sujets

-d'avoir suffisamment de données pour soumettre un NDA.

L'évaluation de l'IND est effectuée par (24) :

-des pharmacologues et toxicologues : ils extrapolent à l'homme les données de pharmacocinétique et pharmacodynamie obtenues chez l'animal.

-des chimistes : ils évaluent la qualité du produit en étudiant sa stabilité, ses spécifications et son processus de fabrication ;

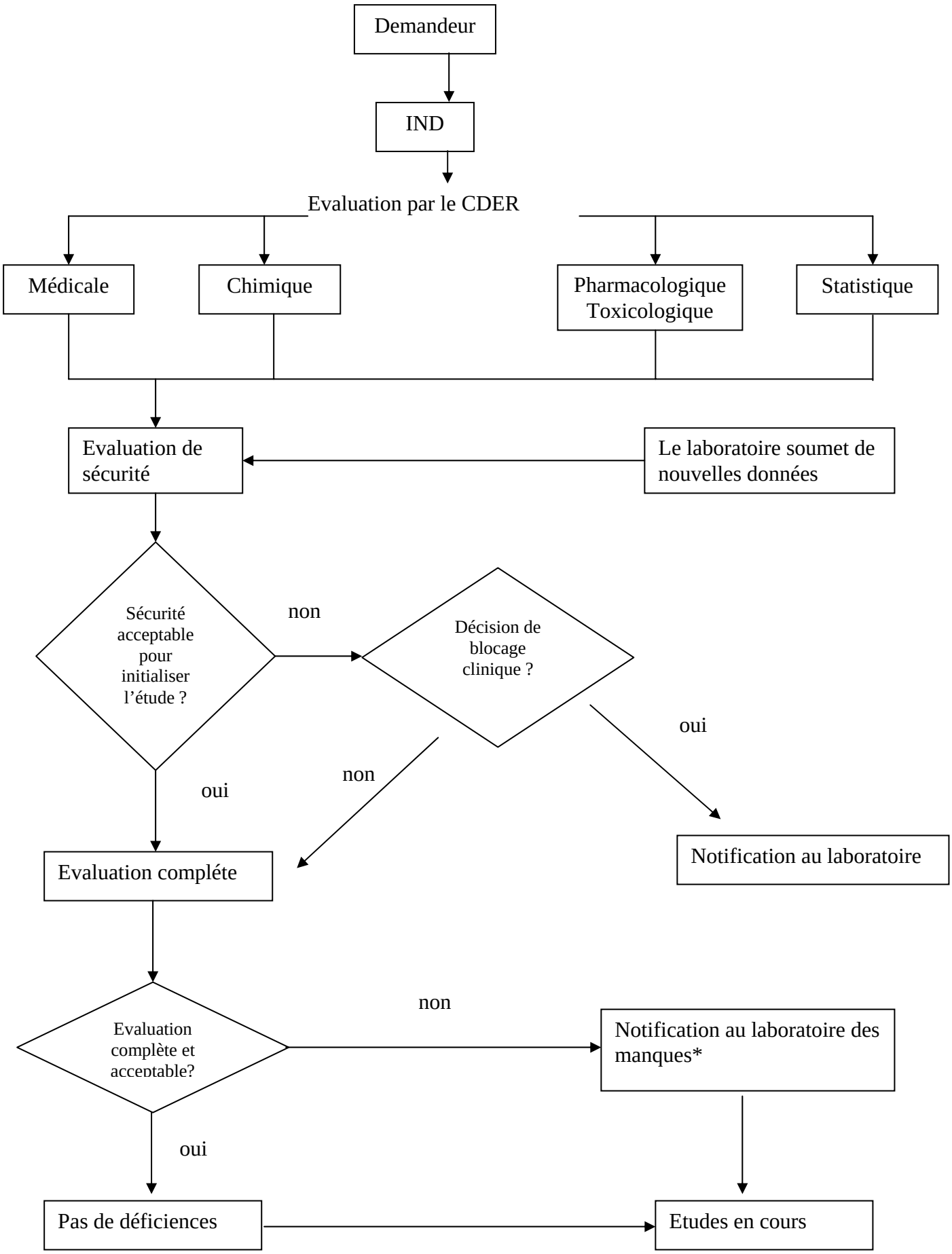
-des évaluateurs médicaux : ils évaluent la sécurité du produit en s'assurant de l'absence de risques inutiles et non raisonnables pour une utilisation chez l'homme.

Après soumission de l'IND, le CDER a **30 jours** pour décider si la conduite des essais cliniques est possible, l'IND n'est pas approuvé au sens strict du terme. Si le demandeur n'a

pas de nouvelles du CDER au jour 31 après la soumission de l'IND, il peut considérer sa demande comme approuvée et commencer les essais cliniques. Si le CDER estime que la conduite de l'étude ferait courir trop de risques aux patients, il prend la décision d'un blocage clinique. La firme est informée immédiatement par téléphone par le directeur de division. La division doit envoyer une lettre **dans les cinq jours** ouvrables suivant l'appel téléphonique. La lettre doit décrire les raisons du blocage clinique. Le laboratoire peut répondre au CDER en envoyant une lettre de « réponse au blocage clinique » à la division. La division a **30 jours** pour examiner la réponse du promoteur et décider si le blocage est maintenu ou non (24).

La figure présentée page suivante présente le processus de revue de l'IND par la FDA.

Figure 6 : Processus de revue des dossiers d'IND



*après réponse satisfaisante du laboratoire

2322. Evaluation du NDA

Pré-soumission :

Avant la soumission du NDA, le demandeur rencontre la FDA au cours d'une réunion appelée « réunion pre-NDA ». Cette réunion a pour but de discuter de problèmes non résolus, d'identifier les études sur lesquelles le laboratoire va s'appuyer pour démontrer l'efficacité du produit, d'aider les évaluateurs à se familiariser avec les informations générales et de discuter de la présentation des données contenues dans le NDA pour en faciliter l'évaluation. Elle a lieu suite à l'achèvement de toutes les études cliniques démontrant l'efficacité et la sécurité du produit et avant la soumission du NDA. Pour que les recommandations de la FDA puissent être prises en compte, cette réunion doit se tenir environ 6 mois avant la soumission du NDA. Une fois que le NDA est soumis une réunion peut aussi avoir lieu 90 jours après la soumission initiale pour discuter des questions qui ont été soulevées au cours du premier examen (24).

Si la FDA accepte le dossier, la date du début de l'évaluation correspond au **jour 60** après la réception du NDA. A partir de cette date, l'agence a 180 jours pour évaluer le dossier dans le cas d'une revue prioritaire et **300 jours** dans le cas d'une revue standard. Après ce délai elle envoie une lettre au demandeur avec sa décision finale. Ce délai peut être prolongé dans certains cas par accord mutuel entre la FDA et le demandeur.

L'évaluation du NDA est assez similaire à celle de l'IND. Le dossier est envoyé à la même division et souvent la plupart des évaluateurs sont les mêmes que ceux de l'IND.

-Acceptabilité

Après soumission du dossier, le CDER s'assure que les données soumises sont suffisantes avant d'accepter le dossier et commencer l'évaluation. Dans les **14 premiers jours**, une acceptabilité administrative est réalisée, il s'agit de vérifier si tous les documents administratifs sont bien présents. La décision d'accepter ou non le dossier doit être prise dans les **60 jours** suivant la réception du NDA.

Les NDA incomplets font l'objet d'un refus. Dans ce cas, le demandeur reçoit une lettre de « refus de dossier » du CDER détaillant les raisons de la décision.

-Examen du dossier par le CDER

Le dossier va être examiné en détail par l'équipe d'évaluation de la division concernée. Celle-ci est composée d'un chef de projet et de médecins, chimistes, toxicologues, statisticiens, microbiologistes et pharmacologues cliniciens.

-Evaluation médicale

Les examinateurs médicaux/cliniques sont presque exclusivement des médecins. Ils vont examiner les résultats des études cliniques en prenant en compte les effets thérapeutiques et les effets indésirables et ils évaluent le rapport bénéfice/risque connu à la dose proposée.

-Evaluation pharmacologique et toxicologique

Il s'agit d'évaluer les analyses et les données non cliniques.

-Evaluation biopharmaceutique

Il s'agit d'évaluer les données de pharmacocinétique et de biodisponibilité afin de déterminer la dose appropriée et la fréquence d'administration.

-Evaluation statistique

Les statisticiens évaluent la pertinence statistique des données ainsi que les méthodes utilisées pour conduire les études et analyser les données. Le but de cet examen est de donner aux évaluateurs cliniques une meilleure idée de la pertinence des résultats pour l'extrapoler à une plus grande population de patients.

-Evaluation chimique

Les chimistes vont examiner la fabrication du médicament. Ils vont s'assurer que les méthodes de contrôle de la fabrication et du conditionnement sont suffisantes pour préserver l'identité du produit, son dosage, son activité, sa pureté et sa stabilité.

Quand cette première évaluation est complétée, chaque évaluateur doit rendre par écrit ses conclusions et ses recommandations sur le dossier à la direction.

-Réunions avec le laboratoire

Tout au long de l'évaluation, le CDER communique en général assez souvent avec le laboratoire sur des questions scientifiques, médicales et procédurales. Le contact se fait par téléphone, lettre ou réunion.

De plus, des comités consultatifs (Advisory Committee) fournissent à la FDA des avis indépendants et des recommandations sur des questions scientifiques et techniques relatives au développement et à l'évaluation des produits réglementés par l'agence.
Le CDER peut solliciter l'avis du comité sur un nouveau médicament, une nouvelle indication pour un médicament déjà approuvé. Les comité peuvent aussi se prononcer sur la conduite ou non d'une étude expérimentale ou sur la quantité d'informations nécessaires pour attester de la sécurité et l'efficacité du médicament.
Les comités consultatifs sont composés d'individus possédant des compétences reconnues dans un domaine particulier. Chaque comité comprend des membres « permanents » et des membres qui peuvent être appelés à participer à un comité donné. Ainsi, le comité peut inclure : des représentants de patients, des représentants de l'industrie concernée et des experts de la maladie considérée ou des indications proposées.
La réunion consiste en une discussion entre la firme, la FDA et le comité consultatif. Cette réunion a toujours lieu sur demande de la FDA. La décision finale revient à la FDA mais en général les recommandations de ces comités sont considérées avec beaucoup d'attention par l'agence. Une fois que le comité a donné sa recommandation à la FDA, celle-ci a 90 jours pour prendre une décision et en informer l'intéressé. Les dates des réunions des Comités consultatifs sont publiés dans le « Federal Register ». Ils peut s'agir de réunions dites de sessions ouvertes ou fermées en fonction du type de sujets traités pendant la discussion.

-Fin de l'évaluation du dossier

La majeure partie du processus d'évaluation du dossier consiste à confirmer les conclusions du laboratoire, c'est à dire valider la sécurité et l'efficacité du médicament pour les indications proposées.

Des contacts permanents ont lieu au sein du CDER entre les membres de l'équipe d'évaluation.

Quand l'analyse technique est terminée, chaque évaluateur va rendre ses conclusions écrites et ses recommandations. Le directeur de division ou le directeur de bureau évalue ces conclusions et décide de l'action que la division prendra sur la demande. Le résultat est une lettre d'action qui fournit une décision d'approbation, d'acceptabilité ou de non-approbation et la justification de cette décision. Mais avant l'envoi de cette lette, le processus d'évaluation continue avec l'examen détaillé de l'étiquetage et parfois une inspection.

-Examen de l'étiquetage

La notice va être examinée en détail par la FDA.

Les évaluateurs vont vérifier la conformité de l'étiquetage avec la réglementation en vigueur. Si le CDER a des remarques par rapport à l'étiquetage, il contacte le laboratoire en détaillant les modifications requises.

De plus, une réunion appelée « réunion de l'étiquetage » groupant demandeur et FDA peut se tenir. Elle a lieu suite à la soumission du NDA, généralement 4 à 6 semaines avant que la lettre d'action soit envoyée. C'est une opportunité de discuter de l'étiquetage et du besoin éventuel de modification basé sur les nouvelles données de sécurité (24).

-Inspection

A tout moment, au cours de l'évaluation une inspection des équipements industriels de la firme et de ses sites d'essais cliniques peut avoir lieu. Elle peut concerner les sites de fabrication de la substance active et/ou du produit fini. Pendant une telle inspection, les inspecteurs de la FDA vérifient que les déclarations concernant la fabrication et les engagements faits dans le NDA sont confirmés par les pratiques industrielles de la firme et que ces pratiques sont conformes aux CGMP.

Les résultats d'une inspection peuvent affecter la décision finale. Quand au cours d'une inspection, des problèmes significatifs sont découverts (problèmes relatifs aux CGMP par exemple), la division d'évaluation peut stopper l'approbation jusqu'à ce que les problèmes soulevés soient résolus.

-L'issue de la procédure

C'est le directeur de la division qui prend la décision finale. Une lettre est alors envoyée au laboratoire.

Il peut s'agir d'une lettre dite :

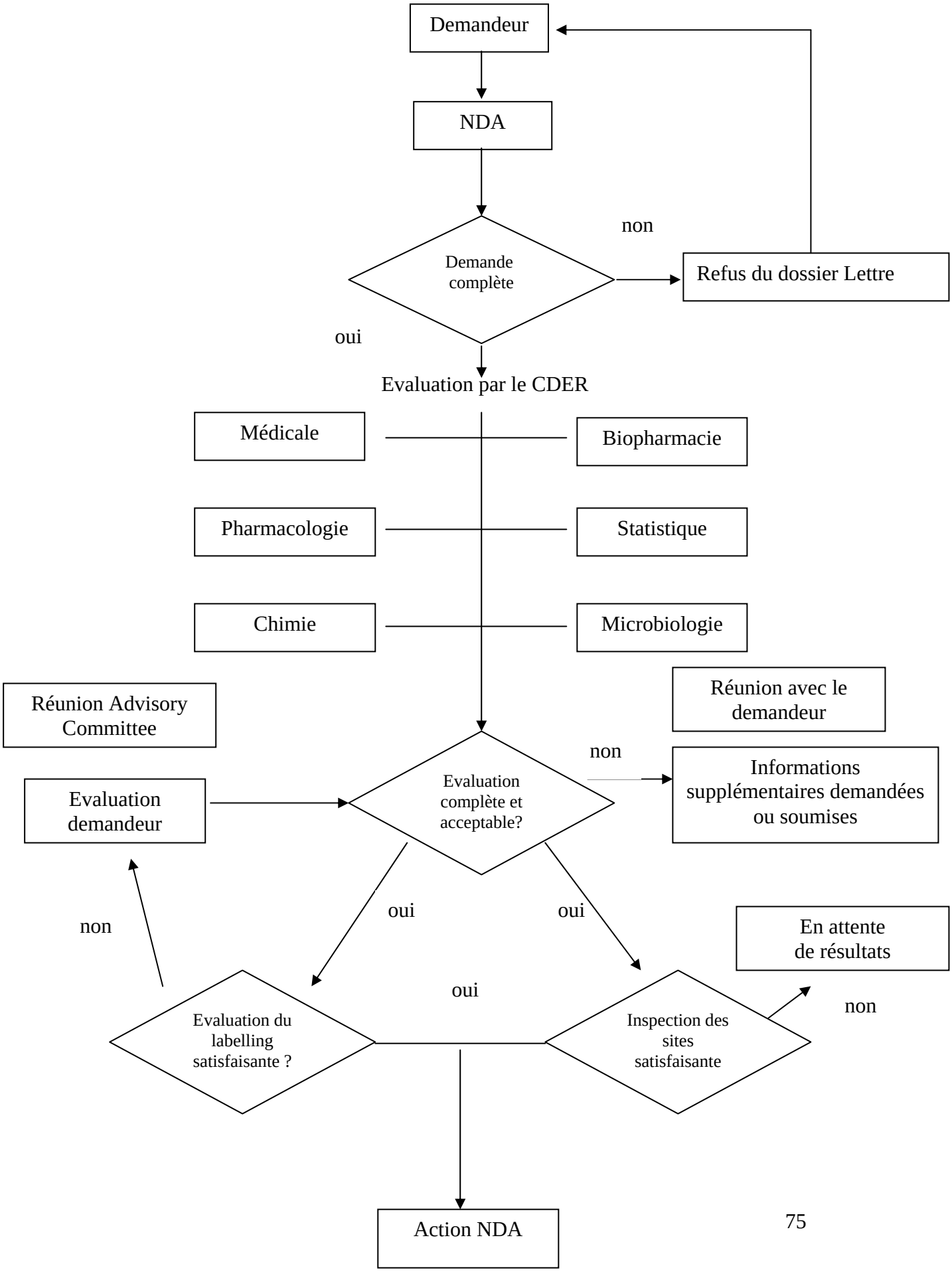
- Lettre d'approbation (CFR 314.105) déclarant que le médicament est approuvé. Avant l'envoi de cette lettre, la FDA demande généralement des données complémentaires ou des clarifications, explications sur des données soumises ou certains éléments du NDA. Le médicament est approuvé en date de cette lettre.

- Lettres complètes de réponses : la FDA envoie ce courrier lorsque l'agence n'approuve pas le NDA dans sa forme soumise pour une ou différentes raisons. Le courrier décrit habituellement toutes les déficiences que l'Agence a identifiées dans le dossier. Il est le reflet de la revue des données du NDA par la FDA. Lorsque cela est possible , il recommande les actions à mettre en place afin d'obtenir une approbation. Ces actions peuvent être : la resoumission d'un NDA corrigeant les déficiences observées par l'Agence, le retrait du NDA ou bien une demande d'explication orale avec la FDA.

L'annexe 6 « Développement d'un nouveau médicament aux Etats-Unis : de la recherche à l'évaluation du NDA » résume, à l'aide d'un schéma, les différentes étapes de développement d'un médicament aux Etats-Unis.

La figure de la page suivante résume les différentes étapes de l'évaluation d'un NDA.

Figure 7 : Processus de revue des dossiers de NDA



233. Eléments de comparaison entre les deux zones

Les tableaux ci-dessous présentent une comparaison entre l'Europe et les Etats-Unis pour l'évaluation des dossiers de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques d'une part et pour l'évaluation des dossiers de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché d'autre part.

-Pour l'évaluation des dossiers de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques :

Tableau 4 : comparaison Europe/Etats-Unis : Evaluation des dossiers de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques

	Europe	*Etats-Unis*
Durée d'acceptabilité	10 jours	-
Durée d'évaluation	60 jours maximum peut varier selon les Etats Membres	30 jours + 30 jours (en cas de questions)
Qui évalue ?	Experts de l'Etat Membre où le dossier est soumis	Experts de la FDA
Décision	Délivrance d'une autorisation d'essai clinique	Dossier considéré comme accepté
Possibilités d'interaction demandeur-Agence	Relativement rares mais possibilité de demandes d'avis scientifique auprès de l'EMA ou des autorités compétentes nationales.	Interactions nombreuses et faciles : nombreuses réunions intervenant tôt et faisant partie intégrante du développement du médicament Instauration d'un rapport de confiance avec le laboratoire

-Pour l'évaluation des dossiers de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché :

Tableau 5 : comparaison Europe/Etats-Unis : Evaluation des dossiers de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché

	Europe	*Etats-Unis*
Durée de recevabilité administrative	10 jours	14 jours
Durée d'évaluation	210 jours	300 jours
Qui évalue ?	Experts de différents Etats Membres	Souvent même équipe d'évaluation que pour l'IND
Possibilités d'interaction demandeur-Agence	-Pre-submission meeting -Plusieurs possibilités : • EMA • Agences Nationales -Interactions de façon continue plus difficiles qu'aux Etats-Unis	Interactions nombreuses et faciles : nombreuses réunions intervenant tôt et faisant partie intégrante du développement du médicament Instauration d'un rapport de confiance avec le laboratoire

- Possibilités d'interactions demandeur – Autorité compétente :

Aux Etats-Unis, les contacts avec la FDA se font très facilement et à un stade très précoce. Dès la fin du programme de recherche préclinique, l'industrie va entrer en contact avec la FDA pour aborder les éventuels problèmes rencontrés au cours du développement et discuter du programme clinique à conduire. Grâce à l'IND qui est complété tout au long du développement, la FDA connaît toutes les données précliniques sur le médicament et sait exactement où en est le programme clinique. Tout au long du développement du produit et ce jusqu'au dépôt du NDA, l'industriel va communiquer avec l'équipe de la FDA qui évaluera le dossier final ; le laboratoire va ainsi modifier son programme de développement en fonction des exigences de la FDA. Ainsi, au moment du dépôt, le NDA contient normalement toutes les données nécessaires à la FDA pour évaluer le médicament, celles-ci ayant été

préalablement discutées. Cette communication constante entre industrie et agence réglementaire est spécifique aux Etats-Unis ; elle facilite considérablement le travail autant du laboratoire que de l'équipe d'évaluation. En effet, en Europe, la communication est beaucoup plus difficile, les réunions sont rares pendant le développement du médicament et le laboratoire n'a aucun contact direct avec l'équipe d'évaluation avant la soumission du dossier final (23).

TROISIEME PARTIE :

MAINTENANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :

LES VARIATIONS

TROISIEME PARTIE : MAINTENANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : LES VARIATIONS

Une fois l'AMM obtenue, le demandeur a l'obligation d'assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité du produit.

L'obligation des autorités de santé aussi bien européennes qu'américaines ne prend pas fin après la délivrance de l'AMM, elle continue tout au long de la vie du produit.

La partie ci-dessous présente comment est maintenue une AMM en Europe et aux Etats-Unis.

31. En Europe

311. Bases légales

3111. Article 35 de la Directive 2001/83/CE

L'article 35 de la Directive 2001/83/EC stipule que toute demande, présentée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de modifier l'autorisation de mise sur le marché doit être présentée à l'EMA (21).

3112. Règlement CE 1085/2003 et règlement CE 1234/2008

Le règlement européen (CE) n° 1085/2003 du 27 juin 2003 présentait les différentes catégories de modification pour les médicaments enregistrés selon la procédure centralisée.

Un nouveau règlement sur les variations a été introduit n°1234/2008 et a été publié le 12 décembre 2008. Il est applicable depuis le 1er janvier 2010. Un règlement unique est proposé quelle que soit la procédure selon laquelle l'AMM a été octroyée. Ce règlement a pour but de simplifier, de clarifier et d'assouplir le cadre législatif.

Ce nouveau règlement définit les principes de classification des variations, définit les variations groupées, les différentes procédures applicables en fonction du type de variation, décrit succinctement le contenu du dossier en faisant référence à une guideline qui définit précisément les éléments à fournir en fonction de la variation.

3113. Guideline on Dossier Requirements for type IA and type IB notifications pour le règlement CE n°1085/2003

Pour permettre de mettre en œuvre les procédures requises dans le règlement européen n°1085/2003, différents documents avaient été préparés dont un formulaire à remplir pour les demandes (*Application form for variation to a marketing authorisation for medicinal products (human and veterinary)*), ainsi que la note explicative du mois de juin 2003 révisée en juin 2006 (*NtA : « Guideline on dossier requirements for Type IA and Type IB Notifications » ou « note explicative des modifications »*) stipulant de manière exhaustive les changements rentrant dans le cadre des modifications mineures, les conditions requises et la documentation à fournir.

3114. « Guidelines on the operation of the variation procedures » et « guidelines on the details of the various categories of variations" pour le règlement CE n°1234/2008

Pour la mise en place du nouveau règlement, deux lignes directives : *« guidelines on the operation of the variation procedures »* et « *guidelines on the details of the various categories of variations"* ont été rédigées par la Commission Européenne et avaient été proposées pour consultation publique au mois de mai 2009. Elles sont maintenant disponibles sur le site internet de la Commission Européenne.

Le guideline *« guideline on the details of the various categories of variations to the term of marketing autorisation for medicinal products for human use and veterinary medicinal products »* présente la classification des variations en fonction du type de changement :

- Changement administratif,
- Changement qualité,
- Changement concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance,
- Changement spécifique concernant le « Plasma Master File » et le « Vaccine Antigen Master File ».

Une liste de changements devant être classifiés selon une variation de type IA et II est présentée. De plus, une liste d'exemples de changements pouvant être classifiés selon le type IB est proposée.

Sont également proposées pour chaque variation, la documentation spécifique à fournir ainsi que pour les variations de type IA et II les condition requises.

Le guideline *« guideline on the operation on the procedures laid down in chapters II, III and IV of Commission Regulation (EC) n°1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing autorisation for medicinal products for human use and veterinary medicinal products »* présente la procédure de soumission du dossier (contenu du dossier) pour chaque type de variation ainsi que le calendrier d'évaluation.

Les paragraphes suivants développent les différents types de variations selon les deux règlements européens. En effet, s'agissant d'un tout nouveau règlement tout juste mis en application et donc d'un sujet d'actualité en pleine période de transition, il semblait opportun de présenter la situation passée et actuelle mettant ainsi en évidence les changements apportés par cette nouvelle réglementation en Europe.

312. Les différents types de variations selon le règlement CE 1085/2003

3121. Variations de type IA

Ces modifications étaient listées dans la guideline et n'affectaient pas la qualité, l'efficacité et l'innocuité démontrées du médicament. A titre d'exemple, étaient visées les demandes de changement de nom du titulaire de l'AMM (n°1), de la dénomination de la substance active (n°3), du nom du fabricant (n° 4 et 5).

Le dossier contenait :

-Un courrier de demande présentant la variation soumise,

-Une "Application Form" : Application form for variation to a marketing authorisation for medicinal products (human and veterinary) to be used in the mutual recognition and the centralised procedure (May 2008).disponible via Eudralex,

-Documentation support appropriée (listée dans la guideline).

L'EMEA reconnaissait la validité de la modification dans les 14 jours suivant la réception de la demande et en informait le titulaire.

La Commission européenne notifiait au titulaire l'actualisation de l'AMM (29).

3122. Variations de type IB

Ces modifications étaient listées dans la guideline et nécessitaient une évaluation technique. A titre d'exemple, étaient visées les demandes de changements du procédé de fabrication (n°10) ou du fabricant de la substance active (n°14).

Le dossier contenait :

-Courrier de demande présentant la variation soumise

-Application form : Application form for variation to a marketing authorisation for medicinal products (human and veterinary) to be used in the mutual recognition and the centralised procedure (May 2008).disponible via Eudralex

-Documentation support appropriée (listée dans la guideline)

Si la notification remplissait les exigences réglementaires, l'EMEA accusait réception de la demande.

Si, dans les trente jours qui suivaient l'accusé de réception de la notification valide, l'EMEA n'avait pas adressé au titulaire un avis contraire, la modification demandée était réputée avoir été acceptée.
L'EMEA en informait le titulaire. La Commission notifiait au titulaire l'actualisation de l'autorisation de mise sur le marché.
Lorsque l'Agence estimait que la notification ne pouvait être acceptée, elle en informait le titulaire en indiquant les raisons motivant son avis.
Dans les trente jours qui suivaient la réception de l'avis, le titulaire pouvait modifier la notification de manière à prendre dûment en considération les raisons invoquées. Si le titulaire ne modifiait pas la notification, celle-ci était réputée avoir été refusée. L'EMEA en informait le titulaire (29).

3123. Variations de type II

Les demandes de modifications qui ne répondaient pas aux critères des modifications de type IA ou IB sont de type II. Ces demandes nécessitaient en plus une expertise technique signée par un expert dont les qualifications étaient justifiées par son Curriculum Vitae.
Le dossier contenait :
-Courrier de demande présentant la variation soumise,
-Application form : Application form for variation to a marketing authorisation for medicinal products (human and veterinary) to be used in the mutual recognition and the centralised procedure (May 2008).disponible via Eudralex,
-Documentation support appropriée (jugement du titulaire),
-Rapport d'expert et/ou actualisation du module 2.
Si la demande remplissait les exigences, l'EMEA accusait réception de la notification valide et engageait la procédure d'évaluation.
Le comité compétent au sein de l'EMEA rendait un avis dans les soixante jours qui suivaient le début de la procédure.
Ce délai pouvait être réduit en fonction de l'urgence de la question, en particulier pour des considérations relatives à la sécurité.

Ce délai pouvait être porté à quatre-vingt-dix jours pour des modifications concernant le changement ou l'ajout d'indications thérapeutiques.

Le comité compétent pouvait demander au titulaire de fournir des renseignements complémentaires dans un délai fixé par lui. La procédure était suspendue jusqu'à ce que ces renseignements complémentaires aient été fournis. Dans ce cas, les délais pouvaient être prolongés pour une durée à déterminer par le comité.

Lorsque le comité compétent rendait un avis, l'Agence en informait immédiatement le titulaire et la Commission et transmettait à celle-ci les modifications à apporter aux termes de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

La Commission notifiait au titulaire l'actualisation de l'autorisation de mise sur le marché (29).

3124. Mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité

Il s'agissait de modifications provisoires des informations relatives au produit dues à l'existence de nouvelles données sur la sécurité d'utilisation du médicament.

Ces mesures étaient mises en œuvre dans un délai donné défini par l'Agence (29).

313. Les différents types de variations selon le règlement CE 2034/2008

3131. Variations de type IA

Il s'agit d'une modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles. Une telle modification peut être mise en œuvre à tout moment avant la fin de la procédure d'évaluation par l'Agence (« do and tell »). Une classification présentant ces modifications est proposée en annexe II du règlement.
Une liste de documents à soumettre est indiquée en annexe IV du règlement ainsi que de façon plus détaillée dans les deux lignes directives:
-Une liste de l'ensemble des AMM concernées par la demande,
-Une description de l'ensemble des modifications soumises,
-Lorsqu'une modification constitue l'origine ou la conséquence d'autres modifications apportées aux termes de la même Autorisation de Mise sur le Marché, une description de la relation existant entre ces modifications.

Deux sous-groupes de ce type de variations sont définis :
-Type IA : pour ce sous-groupe, la notification est soumise dans les 12 mois suivant la date de mise en œuvre de la modification.
-Type IA_{IN} : (IN pour « Immediate Notification ») pour ce sous-groupe, afin de permettre un suivi continu des médicaments, la notification doit être soumise immédiatement après la mise en œuvre de la modification.
Dans les 30 jours, l'Agence indique aux titulaires si la notification est acceptée ou rejetée (dans ce dernier cas, les motifs du rejet sont mentionnés) (30).

3132. Variations de type II

Il s'agit d'une modification qui n'est pas une extension et qui est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Cette modification ne peut être mise en œuvre qu'après modification de la décision accordant l'AMM par la Commission. La classification présentant ces modifications se trouve en annexe II du règlement.

Une liste de documents à soumettre est indiquée en annexe IV du règlement ainsi que de façon plus détaillée dans les deux lignes directives :
-Une liste de l'ensemble des AMM concernées par la demande,
-Une description de l'ensemble des modifications soumises,
-Une description de la relation existant entre différentes modifications, lorsqu'une modification constitue l'origine ou la conséquence d'autres modifications apportées aux termes de la même Autorisation de Mise sur le Marché.

Si la notification remplit l'ensemble des conditions mentionnées dans le règlement, l'Agence accuse réception d'une demande conforme.
L'Agence émet un avis sur la demande dans les 60 jours qui suivent sa date de réception.
L'Agence peut réduire la durée de la période selon l'urgence ou l'étendre à 90 jours.
Durant ces périodes d'évaluation, l'Agence peut demander au titulaire de fournir des informations supplémentaires dans un délai fixé par elle. La procédure est suspendue jusqu'à ce que ces informations supplémentaires aient été fournies (30).

3133. Variations de type IB

Il s'agit de toute modification qui ne constitue ni une modification mineure de type IA, ni une modification majeure de type II. Elle est donc définie par exclusion. Cette modification ne peut être mise en œuvre qu'après que l'Agence a informé le titulaire que l'avis est favorable.
Une liste de documents à soumettre est indiquée en annexe IV du règlement ainsi que de façon plus détaillée dans les deux lignes directives :
-Une liste de l'ensemble des AMM concernées par la demande,
-Une description de l'ensemble des modifications soumises,
-Une description de la relation existant entre différentes modifications, lorsqu'une modification constitue l'origine ou la conséquence d'autres modifications apportées aux termes de la même Autorisation de Mise sur le Marché.

Si la notification remplit l'ensemble des conditions mentionnées dans le règlement, l'Agence accuse réception d'une notification conforme.
Si dans les 30 jours suivants, l'Agence n'a pas transmis d'avis défavorable au titulaire, son avis est réputé favorable.

En cas d’avis défavorable, l’Agence transmet les motifs de refus. Le titulaire peut soumettre une notification modifiée dans les 30 jours, l’Agence a alors 30 jours pour l’évaluer. En cas de non modification, la notification est réputée rejetée (30).

La définition de la notion de mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité n’a pas été modifiée par rapport au règlement 1085/2003.
Ce règlement ajoute la possibilité pour le demandeur d’avoir une recommandation sur la classification de la modification. Cette recommandation peut être donnée par l’Agence (30).
La possibilité de soumettre un groupe de modifications est également présentée dans le règlement. Il s’agit de deux nouveautés apportées par ce règlement.

32. Maintenance de l'Autorisation de Mise sur le Marché aux Etats-Unis

321. Bases légales

3211. Section 506 (a) de FDC Act

La section 506(a) du FDC Act stipule qu'un changement dans le procédé de fabrication approuvé par les autorités peut être réalisé et qu'un tel médicament peut être distribué. Ce texte indique que les effets du changement doivent néanmoins être validés par le titulaire de l'autorisation. Les différents types de changements (majeurs ou non) ainsi que les pré requis nécessaires pour chacun de ces changements sont présentés dans cette section (31).

3212. 21 CFR 314.70: "supplements and other changes to an approved application"

Ce texte stipule que le titulaire doit informer la FDA de chaque changement impactant l'autorisation initiale. La FDA est informée du changement soit par le biais d'un document présentant la modification nommé « supplement », soit par l'inclusion de l'information dans un rapport annuel. Les différents types de changements ainsi que les différents cas d'application sont décrits de façon plus précise que dans la section 506(a) du FDC Act (32).

3213. Guidance for Industry : « Changes to an approved NDA or ANDA »

Cette guideline, datant d'avril 2004, donne des recommandations concernant les changements post-autorisation en accord avec la section 506(a) FDC Act et avec le 21CFR314 70. Elle a pour but d'aider à la mise en application des textes réglementaires. Elle rappelle les différents niveaux de changements : majeur, modéré et mineur. Les pré requis généraux liés aux changements sont également énoncés. Cette guidance donne des éléments permettant l'évaluation des effets des changements dans le procédé de fabrication. Des exemples concrets de classement des changements sont présentés pour les modifications impliquant notamment les sites de fabrication, les procédés de fabrication, les spécifications,…(33).

322. Les différentes catégories de changements

On distingue aux Etats-Unis, différentes grandes classes de modifications des termes de l'AMM :

- *Changement mineur :* il s'agit d'un changement qui est faiblement susceptible d'avoir un effet indésirable sur l'identité, la qualité, la dose, l'activité thérapeutique du médicament. Le changement devra être notifié annuellement dans le rapport annuel (6).

- *Changement modéré :* il s'agit d'un changement qui a une possibilité modérée d'avoir un effet indésirable sur l'identité, la qualité, la dose, l'activité thérapeutique du médicament. Il existe deux types de changements modérés :
    - Changes Being Effected in 30 days (CBE 30): la soumission du dossier auprès de la FDA doit être faite au moins 30 jours avant la distribution du médicament.
    - Changes Being Effected : la distribution du médicament peut être faite au moment où la FDA reçoit le supplément (33).

- *Changement majeur :* il s'agit d'un changement qui est fortement susceptible d'avoir un effet indésirable sur l'identité, la qualité, la dose, l'activité thérapeutique du médicament. Ce type de supplément fourni à la FDA pour ces modifications est appelé : Prior-Approval Supplement (PAS). L'autorisation de la FDA est requise avant la mise en œuvre du changement (33).

La procédure de soumission des suppléments est identique à la procédure applicable à une demande de drogue nouvelle, à l'exception près que seules les informations relatives aux changements sont incluses dans le dossier (34).

Le formulaire utilisé pour les demandes de modification est le même que celui utilisé pour les demandes d'AMM (34).

3221. Rapport annuel

Le rapport annuel soumis à la FDA une fois par an regroupe tous les changements relatifs à un produit qui ne nécessitent pas une approbation préalable à leur mise en œuvre (3).
Les éléments transmis sont les suivants :

- Descriptif du changement,
- Justificatif,
- Date de mise en œuvre,
- Références croisées aux documents de validation et aux procédures mises à jour,
- Références aux données des études et tests effectués (34).

La transmission de ces informations se fait annuellement, dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'obtention de l'AMM pour un produit.
Une fois transmise, les données font l'objet d'une première lecture, qui détermine l'acceptabilité du niveau de changement : cette lecture dure 90 jours.
Si le choix d'un Rapport Annuel n'est pas justifié, le demandeur en est averti par téléphone et par courrier (34).

Une deuxième lecture est également réalisée, et ne doit pas excéder 180 jours à compter de la date de réception des dossiers.

Si aucune remarque n'est soulevée, un mémorandum à l'intention du demandeur est préparé.

Sont présentés ci-dessous quelques exemples de modifications nécessitant une notification dans le Rapport Annuel:

- Changement effectué dans le but de se mettre en conformité avec les pharmacopées,
- Changements éditoriaux sur le labelling,
- Réduction des critères d'acceptation (34).

3222. Les modifications sans autorisation préalable (Changes Being Effected (CBE))

Ces modifications pourront être prises en compte avant l'approbation de la FDA. Il s'agit principalement de modifications améliorant la sécurité ou la qualité du produit.
Ces modifications ont pour but d'améliorer la qualité du produit, de fournir de nouvelles données de sécurité dans l'étiquetage et de permettre certaines modifications mineures de la partie CMC.
Deux types de modifications de cette catégorie sont à considérer :
-Type I : Changes Being Effected
La FDA doit être informée du changement au même moment que le début de la distribution du produit modifié. La distribution peut commencer dès que la FDA a reçu le supplément.
Par exemple, les modifications suivantes sont concernées par un CBE :

- Ajout de spécifications ou changements des méthodes de contrôle,
- Changement de taille ou de forme du contenant pour les produits non stériles,
- Changements au niveau du labelling : additions de contre-indications, précautions d'emploi et effets indésirables, addition d'information sur le surdosage, la dépendance, amélioration des instructions concernant la posologie et l'administration afin de rendre plus sûre l'utilisation du produit (35).

- Type II : Changes Being Effected in 30 days (CBE 30)
Ces modifications doivent être soumises au minimum 30 jours avant que la distribution du produit avec changement ne soit effectuée.
Si la FDA demande un complément d'information ou un Prior-Approval Supplement dans les 30 jours qui suivent la soumission du CBE 30, l'industriel a obligation de ne pas distribuer son produit (34).
Cependant, le CDER peut refuser d'approuver la modification même si celle-ci est déjà mise en œuvre et peut demander un arrêt immédiat de la distribution du produit ayant subi la modification demandée dans le CBE 30 (34).

3223. Prior Approval Supplement (PAS)

Il s'agit de modifications majeures.

Ce sont des modifications qui nécessitent obligatoirement l'approbation de la FDA avant mise en œuvre (34).
La firme doit déposer auprès de la FDA un dossier de supplément qui devra être approuvé avant que le produit ou la notice modifiée puisse être distribué.

L'industriel doit fournir une documentation support et recevoir l'approbation de la FDA.
Les documents suivants sont à fournir (34):

- Description détaillée de la modification proposée,
- Liste des produits concernés,
- Site ou aire de fabrication concernés,
- Description détaillée des méthodes utilisées,
- Description détaillée des études menées pour l'évaluation des effets/conséquences du changement sur l'identité du produit, sa qualité, sa pureté et son efficacité,
- Toutes les données dérivant de ces études,
- Protocoles de validation et données issues de la validation,
- Liste de référence aux procédures applicables.

Les modifications suivantes sont concernées (34):

- Changement dans la composition quantitative et qualitative,
- Modifications des spécifications,
- Changement dans la synthèse ou fabrication de la substance active qui peut affecter le profil d'impureté du produit,
- Changement de matières premières,Modification des données de sécurité de la notice,
- Ajout d'une nouvelle indication.

33. Eléments de comparaison entre les deux zones

On observe pour les deux régions trois types de changement : mineur, d'importance modérée et majeur. Le tableau ci-dessous résume les trois types de changement ainsi que le type de modification s'y rapportant en Europe et aux Etats-Unis.

Tableau 6 : Comparaison Europe / Etats-Unis : Types de changement apportés à l'Autorisation de Mise sur le Marché

Type de changement	Europe	Etats-Unis
Changement mineur	Variation de type IA / IA_{IN}	Rapport Annuel
Changement d'importance modérée	Variation de type IB	CBE 30 / CBE
Changement majeur	Variation de type II	PAS

On observe également que le nouveau règlement européen des variations présente certaines similitudes avec le système américain. Par exemple, la procédure « do and tell » et le rapport annuel pour les variations de type IA se rapprochent, même si des différences existent. Le tableau ci-dessous résume les similitudes et différences pour les différents types de changement pour les deux régions :

Tableau 7 : Comparaison Europe / Etats-Unis : Similitudes et différences en fonction du type de changement apporté à l'Autorisation de Mise sur le Marché

Type de changement	Similitudes Europe / Etats-Unis	Différences Europe / Etats-Unis
Changement mineur	***-Procédure « do and tell »*** -Notification une fois par an aux autorités (sauf variation type IA_{IN})	***-En Europe : 2 sous-types en fonction du changement (IA / IA_{IN})*** -Aux Etats-Unis : date fixe pour la soumission du Rapport Annuel
Changement d'importance modérée	-Changements approuvés par les autorités avant leur mise en œuvre (sauf CBE) -Durée d'évaluation similaire prévue par la législation Europe=30j / Etats-Unis CBE30=30j	-En Europe : pas de listes de ces changements, par défaut/exclusion, -Aux Etats-Unis : 2 sous-types en fonction du changement (CBE / CBE 30)
Changement majeur	-Changements approuvés par les autorités avant leur mise en oeuvre	-Durée d'évaluation prévue par la législation : Europe=60j / Etats-Unis=pas de durée mentionnée dans la législation

CONCLUSION

CONCLUSION

Nous avons pu grâce à ce travail, établir certains éléments de comparaison entre l'Europe et les Etats-Unis pour la mise et le maintien sur le marché d'un médicament contenant une nouvelle substance active. Nous avons constaté tout d'abord qu'il existe aussi bien en Europe avec l'EMA et aux Etats-Unis avec la FDA, une autorité de santé chargée de délivrer et de surveiller la mise sur le marché des médicaments.

Ces autorités différent cependant par leurs rôles, leur organisation et leur histoire. De plus, la réglementation des médicaments composée d'actes contraignants et non contraignants pour les deux régions n'est pas identique, même si un effort d'harmonisation est réalisée par l'intermédiaire d'ICH.

Concernant les procédures d'enregistrement des médicaments, en Europe, une procédure de demande d'AMM dite « centralisée » qui permettra à l'AMM d'être valable dans l'ensemble des 27 Etats membres est disponible ; d'autres procédures n'impliquant pas l'ensemble des Etats membres existent également. Aux Etats-Unis, toute demande d'autorisation de mise sur le marché est valable dans l'ensemble du pays. Il en est de même pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques. En Europe, chaque autorité nationale est responsable de l'approbation des demandes d'autorisations d'essais cliniques dans son propre pays, cependant nous avons pu noter que des procédures d'harmonisation pour l'évaluation des demandes d'autorisations d'essais cliniques au niveau européen sont actuellement en cours de phase pilote. L'étude de la composition et de l'évaluation des dossiers d'autorisation d'essais cliniques et d'autorisation de mise sur le marché, dans le deuxième partie de ce travail, nous a donc permis de synthétiser les documents administratifs nécessaires pour les deux zones et de présenter les procédures d'évaluation des dossiers. Nous nous sommes ainsi rendus compte des spécificités de chacune des régions.

Nous avons pu voir dans la dernière partie comment la maintenance de l'AMM était réalisée. Pour les deux régions, les différents types de changements possibles ainsi que la documentation nécessaire à l'approbation de la modification par les autorités ont été présentés, il existe des changements mineurs, d'importance modérée et majeurs pour les deux régions. Nous avons pu remarquer que la nouvelle réglementation européenne des variations a

permis par certains points un rapprochement avec la législation en vigueur aux Etats-Unis notamment en ce qui concerne la procédure « do and tell » pour les variations de type IA.

Ce travail a permis de mettre en parallèle et de comparer la réglementation européenne et américaine pour l'enregistrement et le maintien d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament. En dépit des nombreuses différences entre ces deux régions, il est important de signaler qu'une coopération transatlantique existe. Par exemple, un programme a été développé entre l'EMA et la FDA pour fournir des avis scientifiques parallèles, afin de permettre aux différents évaluateurs et aux promoteurs d'échanger leurs avis sur des sujets scientifiques pendant la phase de développement de nouveaux médicaments (36). D'autres thèmes sont également sujet à collaboration entre EMA et FDA : collaboration sur les inspections, collaboration réglementaire concernant les initiatives sur les médicaments innovants, collaboration concernant la contrefaçon de médicaments, collaboration sur les médicaments biosimilaires, collaboration dans le développement des médicaments pédiatriques (37). Ces exemples sont la preuve d'un effort de rapprochement au niveau des pratiques concernant la mise sur le marché des médicaments et le maintien de leur Autorisation de Mise sur le Marché.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Site internet de l'EMA :
http://www.ema.europa.eu/home.htm
consulté le 11 avril 2010

2. Site internet de la FDA :
http://www.fda.gov/
consulté le 10 avril 2010

3. Site internet de la Commission européenne :
Pharmaceuticals in the EU
http://ec.europa.eu/enterprise/newsroom/cf/document.cfm?action=display&doc_id=1684&userservice_id=1&request.id=0
consulté le 10 avril 2010

4. American Academy of Veterinary Pharmacology and Therpaeutics
Legal and reulatory aspects of veterinary drug use in the eec
http://www.aavpt.org/symposia/documents/Boisseau47-51.pdf
consulté le 10 avril 2010

5. Site internet : toute l'europe.fr
consulté le 10 avril 2010

6. Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments

7. Thèse d'exercice Pharmacie :
2004-2005 Deux mille quatre-deux mille cinq : Impact des modifications de l'environnement réglementaire pharmaceutique sur les procédures européennes d'enregistrement
par Géraldine Portier ; sous la direction de Patrick Fallet (2005), Université Paris 11

8. Registration and License maintenance in the USA, Bertran Borie, Sanofi-Pasteur

9. Agence européenne des médicaments : document de l'EMA référence :
EMEA/350519/2007

10. Thèse d'exercice Pharmacie :
Procédure d'enregistrement des médicaments aux Etats-Unis
Par Guerard Aurélie, sous la direction de Pascaretti Cécile (2005), Université de Limoges

11. FDA, Planning for Successful, Efficient, Pharmaceutical Product Development (april 2007), Kim Colangelo

12. Site internet de la Commission européenne: Eudralex
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex_en.htm
consulté le 10 avril 2010

13. Site internet: U.S. Government Printing Office
http://www.gpoaccess.gov/cfr/about.html
consulté le 10 avril 2010

14. Site internet du LEEM :
http://www.leem.org/medicament/accueil.htm
consulté le 10 avril 2010

15. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

16**.** « Detailed guidance on the request for autorisation to the competent autorities of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (March 2010)»

17. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency

18. Notice To Applicants, Volume 2A Procedures for Marketing Authorisation, chapter 1 Marketing Authorisation (November 2005)

19. Notice To Applicants, Volume 2A Procedures for Marketing Authorisation, chapter 2 Mutual Recognition (February 2007)

20. CMD(h), Procedural Guidance: Flow chart of the decentralised procedure (July 2005)

21. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (Consolided version : 30/12/2008)

22. Notice To Applicants, Volume 2B incorporating the Common Technical Document (CTD), Presentation and Content of the Dossier (May 2008)

23. Thèse Pharmacie :
Développement et enregistrement d'un nouveau médicament aux Etats-Unis par Véronique Langlet sous la direction de Aulois-Griot Marine (2004), Université Bordeaux 2

24. The CDER Handbook, Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research

25. Code of Federal Regulations title 21, Part 312.23 Investigational New Drug Application, IND content and format

26. Site internet du Heads of Medicines Agencies (HMA) :
http://www.hma.eu/77.html
consulté le 05/04/2010

27. Notice To Applicants, volume 2A, procedures for marketing autorisation, chapter 4 Centralised Procedures, April 2006

28. EMEA, Standard Operating Procedure SOP/H/3009, Validation of new applications for marketing authorisation, applications for extensions and Article 58 opinions, 19 May 2006

29. Commission Regulation (EC) No 1085/2003 of 3 June 2003 concerning the examination of variations to the terms of a marketing authorisation for medicinal products for human use and veterinary medicinal products falling within the scope of Council Regulation (EEC) No 2309/93

30. Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products

31. FDC Act Section 506 (a)

32. Code of federal regulation title 21, Part 314.70: “supplements and other changes to an approved application”

33. FDA, Guidance for Industry : « Changes to an approved NDA or ANDA »

34. Thèse Pharmacie : Etude comparative des législations pharmaceutiques et des modifications des termes de l’AMM en Europe, aux Etats-Unis et au Canada Siham Balhaj, 2005, Clermont Ferrand

35. Présentation SPMSD IPIL, 2009 : « Registration and License Maintenance in the USA », Bertrand Borie

36. EMA/24517/2009, general principles EMEA-FDA parallel scientific advice, 22/07/2009

37. Medicines regulation : transatlantic administrative simplification action plan, publié le 17/06/2008

ANNEXES

ANNEXES

- ANNEXE 1: Formulaire européen de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques

- ANNEXE 2: Formulaire européen de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché: Application Form

- ANNEXE 3 : Formulaire américain de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques: FDA Form 1571

- ANNEXE 4 : Formulaire américain de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché: Form 356h

- ANNEXE 5 :CTA Assessment in Member State : Who assesses what?

- ANNEXE 6: Développement d'un nouveau médicament aux Etats-Unis: de la recherche à l'évaluation du NDA

ANNEXE 1: Formulaire européen de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques

This version of Annexes 1-3 will come into use when Lot 2A of the EudraCT database goes live. Until then the version available from EudraCT should be used.

Annex 1: Application Form

REQUEST FOR AUTHORISATION OF A CLINICAL TRIAL ON A MEDICINAL PRODUCT FOR HUMAN USE TO THE COMPETENT AUTHORITIES AND FOR OPINION OF THE ETHICS COMMITTEES IN THE COMMUNITY

For official use:

Date of receiving the request : Date of request for information to make it valid :	Date of request for additional information :	Grounds for non acceptance/ negative opinion : ☐ Give date :
Date of valid application : Date of start of procedure:	Date of receipt of additional / amended information :	Authorisation/ positive opinion : ☐ Give date :
Competent authority registration number: Ethics Committee registration number :		Withdrawal of application ☐ Give date :

To be filled in by the applicant:

The questions in this form for the request for authorisation from the Competent Authority are also relevant for the opinion from an Ethics Committee (it represents module 1 of the form for applying to an ethics committee) and can be used as part of that application. Please indicate the relevant purpose in a box below.

REQUEST FOR AUTHORISATION TO THE COMPETENT AUTHORITY: ☐
REQUEST FOR OPINION OF THE ETHICS COMMITTEE: ☐

A TRIAL IDENTIFICATION

A.1	**Member State in which the submission is being made :**
A.2	**EudraCT number[1]**
A.3	**Full title of the trial :**
A.4	**Sponsor's protocol code number, version, and date[2]:**
A.5	**Name or abbreviated title of the trial where available:**
A.6	**ISRCTN number[3], if available**
A.7	**Is this a resubmission? yes ☐ no ☐ If yes, indicate the resubmission letter[4]**

B IDENTIFICATION OF THE SPONSOR RESPONSIBLE FOR THE REQUEST

B.1	**SPONSOR**
B.1.1	Name of organisation :
B.1.2	Name of the person to contact:
B.1.3	Address :
B.1.4	Telephone number :
B.1.5	Fax number :
B.1.6	e-mail:

[1] Append the EudraCT number confirmation receipt.
[2] Any translation of the protocol should be assigned the same date and version as those in the original document.
[3] International Standard Randomised Controlled Trial Number. Sponsors may wish to use an International Standardised Random Controlled Trial Number (ISRCTN) to identify their trial in addition to the EudraCT number; for instance if their trial is part of a multinational trial with sites outside the Community. They can obtain the number and guidance from the Current Controlled Trials website http://www.controlled-trials.com/isrctn to which there is a link from the EudraCT database website http://www.eudract.emea.eu.int. When available they should provide it in Section A.6 of the application form.
[4] For a resubmission following previous withdrawal of an application or unfavourable opinion of an ethics committee, or previous withdrawal of an application or refusal of a request by the competent authority, enter a letter in the sequence, A for first resubmission, B for second, C for third et seq.

B.2	**LEGAL REPRESENTATIVE[5] OF THE SPONSOR IN THE COMMUNITY FOR THE PURPOSE OF THIS TRIAL** (if different from the sponsor)
B.2.1	Name of organisation:
B.2.2	Name of the person to contact :
B.2.3	Address :
B.2.4	Telephone number :
B.2.5	Fax number :
B.2.6	e-mail:

B.3	**STATUS OF THE SPONSOR:**	
B.3.1	Commercial[6]	☐
B.3.2	Non commercial	☐

C APPLICANT IDENTIFICATION, (please tick the appropriate box)

C.1	**REQUEST FOR THE COMPETENT AUTHORITY**	☐
C.1.1	Sponsor	☐
C.1.2	Legal representative of the sponsor	☐
C.1.3	Person or organisation authorised by the sponsor to make the application	☐
C.1.4	Complete the details of the applicant below even if they are provided elsewhere on the form:	
C.1.4.1	Organisation :	
C.1.4.2	Name of contact person :	
C.1.4.3	Address :	
C.1.4.4	Telephone number :	
C.1.4.5	Fax number :	
C.1.4.6	E-mail	
C.1.5	Request to receive an .xml copy of CTA data:	
C.1.5.1	Do you want a .xml file copy of the CTA form data saved on EudraCT?	☐ yes ☐ no
C.1.5.1.1	If yes provide the e-mail address(es) to which it should be sent (up to 5 addresses):	
C.1.5.1.2	Do you want to receive this via password protected link(s)[7]?	☐ yes ☐ no
If you answer no to question C.1.5.1.2 the .xml file will be transmitted by less secure e-mail link(s)		

C.2	**REQUEST FOR THE ETHICS COMMITTEE**	☐
C.2.1	Sponsor	☐
C.2.2	Legal representative of the sponsor	☐
C.2.3	Person or organisation authorised by the sponsor to make the application.	☐
C.2.4	Investigator in charge of the application if applicable[8]:	
•	Co-ordinating investigator (for multicentre trial)	☐
•	Principal investigator (for single centre trial).	☐
C.2.5	Complete the details of the applicant below even if they are provided elsewhere on the form:	
C.2.5.1	Organisation :	
C.2.5.2	Name :	
C.2.5.3	Address :	
C.2.5.4	Telephone number :	
C.2.5.5	Fax number :	
C.2.5.6	E-mail :	

[5] In accordance with Article 19 of Directive 2001/20/EC.
[6] A commercial sponsor is a person or organisation that takes responsibility for a trial which is part of the development programme for a marketing authorisation of a medicinal product at the time of the application.
[7] This requires a EudraLink account. (See www.eudract.emea.eu.int for details)
[8] According to national legislation.

D INFORMATION ON EACH IMP.

Information on each 'bulk product' before trial-specific operations (blinding, trial specific packaging and labelling) should be provided in this section for each investigational medicinal product (IMP) being tested including each comparator and each placebo, if applicable. If the trial is performed with several products use extra pages and give each product a sequential number in D1.1 If the product is a combination product information should be given for each active substance.

D.1 IMP IDENTIFICATION Indicate which of the following is described below, then repeat as necessary for each of the numbered IMPs to be used in the trial(assign numbers from 1-n):	
D.1.1 This refers to the IMP number:	**(..)**
D.1.2 IMP being tested	☐
D.1.3 IMP used as a comparator	☐
For placebo go directly to D7	

D.2 STATUS OF THE IMP. If the IMP has a marketing authorisation in the Member State concerned by this application but the trade name and marketing authorisation holder are not fixed in the protocol, go to section D.2.2	
D.2.1 Has the IMP to be used in the trial a marketing authorisation?:	yes ☐ no ☐
D.2.1.1 If yes to D.2.1, specify for the product to be used in the trial:	
D.2.1.1.1 Trade name[9]:	
D.2.1.1.2 Name of the MA holder:[9]	
D.2.1.1.3 MA number (if MA granted by a Member State):[9]	
D.2.1.1.4 Is the IMP modified in relation to its MA?	yes ☐ no ☐
D.2.1.1.4.1 If yes, please specify:	
D.2.1.2 Which country granted the MA? (……)	
D.2.1.2.1 Is this the Member State concerned with this application?	yes ☐ no ☐
D.2.1.2.2 Is this another Member State?	yes ☐ no ☐

D.2.2 Situations where an IMP to be used in the CT has a MA in the MS concerned, but the protocol allows that any brand of the IMP with a MA in that MS be administered to the trial subjects and it is not possible to clearly identify the IMP(s) in advance of the trial start	
D.2.2.1 In the protocol, is treatment defined only by active substance?	yes ☐ no ☐
D.2.2.1.1 If yes, give active substance in D.3.8 or D.3.9	
D.2.2.2 In the protocol, do treatment regimens allow different combinations of marketed products used according to local clinical practice at some or all investigator sites in the MS?	yes ☐ no ☐
D.2.2.2.1 If yes, give active substance in D.3.8 or D.3.9	
D.2.2.3 The products to be administered as IMPs are defined as belonging to an ATC group[6]	yes ☐ no ☐
D.2.2.3.1 If yes, give the ATC group of the applicable authorised codes in the ATC code field (level 3 or the level that can be defined) in D.3.3	
D.2.2.4 Other :	yes ☐ no ☐
D.2.2.4.1 If yes, please specify :	

D.2.3 IMPD submitted:	
D.2.3.1 Full IMPD	yes ☐ no ☐
D.2.3.2 Simplified IMPD[10]	yes ☐ no ☐
D.2.3.3 Summary of product characteristics (SmPC) only	yes ☐ no ☐

D.2.4 Has the use of the IMP been previously authorised in a clinical trial conducted by the sponsor in the Community?	yes ☐ no ☐
D.2.4.1 If yes specify which Member States:	

[9] Available from the Summary of Product Characteristics (SmPC).

[10] Provide justification for using simplified dossier in the covering letter (see Section 4.1.6.2.1 and table 1).

D.2.5	**Has the IMP been designated in this indication as an orphan drug in the Community?**	yes ☐ no ☐
D.2.5.1	If yes, give the orphan drug designation number[11] : ( )	

D.2.6	**Has the IMP been the subject of scientific advice related to this clinical trial?**	yes ☐ no ☐
D.2.6.1	If yes to D.2.6 please indicate source of advice and provide a copy in the CTA request:	
D.2.6.1.1	From the CHMP[12]?	yes ☐ no ☐
D.2.6.1.2	From a MS competent authority?	yes ☐ no ☐

D.3	**DESCRIPTION OF THE IMP**
D.3.1	**Product name where applicable[13] :**
D.3.2	**Product code where applicable[14] :**
D.3.3	**ATC code, if officially registered[15]:**
D.3.4	**Pharmaceutical form (use standard terms) :**
D.3.5	**Maximum duration of treatment of a subject according to the protocol :**
D.3.6	**Maximum dose allowed (specify : per day or total dose; units and route of administration,):**
D.3.7	**Route of administration (use standard terms):**
D.3.8	**Name of each active substance (INN or proposed INN if available):**
D.3.9	**Other available name for each active substance (CAS[16], current sponsor code(s), other descriptive name, etc ; provide all available) :**
D.3.10	**Strength (specify all strengths to be used) :**
D.3.10.1	Concentration unit:
D.3.10.2	Concentration type (“exact number”, “range", "more than” or “up to”) :
D.3.10.3	Concentration (number).

D.3.11	**Type of IMP**		
Does the IMP contain an active substance :			
D.3.11.1	Of chemical origin?	yes ☐	no ☐
D.3.11.2	Of biological / biotechnological origin?[17]	yes ☐	no ☐
Is this a :			
D.3.11.3	Cell therapy medicinal product[17] ?	yes ☐	no ☐
D.3.11.4	Gene therapy medicinal product[17]?	yes ☐	no ☐
D.3.11.5	Radiopharmaceutical medicinal product?	yes ☐	no ☐
D.3.11.6	Immunological medicinal product (such as vaccine, allergen, immune serum)?	yes ☐	no ☐
D.3.11.7	Plasma derived medicinal product?	yes ☐	no ☐
D.3.11.8	Other extractive medicinal product?	yes ☐	no ☐
D.3.11.9	Herbal medicinal product?	yes ☐	no ☐
D.3.11.10	Homeopathic medicinal product?	yes ☐	no ☐
D.3.11.11	Medicinal product containing genetically modified organisms?	yes ☐	no ☐
If yes to D.3.11.11:			
D.3.11.11.1	Has the authorisation for contained use or release been granted?	yes ☐	no ☐
D.3.11.11.2	Is it pending?	yes ☐	no ☐
D.3.11.12	Another type of medicinal product?	yes ☐	no ☐
D.3.11.12.1	If yes, specify :		

[11] According to the Community register on orphan medicinal products (Regulation (EC) n° 141/2000) : http://pharmacos.eudra.org/F2/register/orphreg.htm

[12] Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency

[13] To be provided only when there is no trade name. This is the name routinely used by a sponsor to identify the IMP in the CT documentation (protocol, IB…).

[14] To be provided only when there is no trade name. This is a code designated by the sponsor which represents the name routinely used by the sponsor to identify the product in the CT documentation. For example, a code may be used for combinations of drugs or drugs and devices.

[15] Available from the Summary of Product Characteristics (SmPC).

[16] Chemical Abstracts Service.

[17] Complete also sections D.4,and where applicable sections D.5,and D.6.

D.4	**BIOLOGICAL / BIOTECHNOLOGICAL INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS INCLUDING VACCINES**	
D.4.1	**Type of product**	
D.4.1.1	Extractive	yes ☐ no ☐
D.4.1.2	Recombinant	yes ☐ no ☐
D.4.1.3	Vaccine	yes ☐ no ☐
D.4.1.4	GMO	yes ☐ no ☐
D.4.1.5	Plasma derived products	yes ☐ no ☐
D.4.1.6	Others	yes ☐ no ☐
D.4.1.6.1	If others, specify :	

D.5	**SOMATIC CELL THERAPY INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT (NO GENETIC MODIFICATION)**	
D.5.1	**Origin of cells**	
D.5.1.1	Autologous	yes ☐ no ☐
D.5.1.2	Allogeneic	yes ☐ no ☐
D.5.1.3	Xenogeneic	yes ☐ no ☐
D.5.1.3.1	If yes, specify species of origin :	
D.5.2	**Type of cells**	
D.5.2.1	Stem cells	yes ☐ no ☐
D.5.2.2	Differentiated cells	yes ☐ no ☐
D.5.2.2.1	If yes, specify the type (e.g. keratinocytes, fibroblasts, chondrocytes,…) :	
D.5.2.3	Others :	yes ☐ no ☐
D.5.2.3.1	If others, specify :	

D.6	**GENE THERAPY INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS**	
D.6.1	**Gene(s) of interest :**	
D.6.2	**In vivo gene therapy:**	**yes ☐ no ☐**
D.6.3	**Ex vivo gene therapy:**	**yes ☐ no ☐**
D.6.4	**Type of gene transfer product**	
D.6.4.1	Nucleic acid (e.g. plasmid) :	yes ☐ no ☐
If yes, specify if:		
D.6.4.1.1	Naked:	yes ☐ no ☐
D.6.4.1.2	Complexed	yes ☐ no ☐
D.6.4.2	Viral vector:	yes ☐ no ☐
D.6.4.2.1	If yes, specify the type: adenovirus, retrovirus, AAV, …:	
D.6.4.3	Others :	yes ☐ no ☐
D.6.4.3.1	If others, specify :	

D.6.5	**Genetically modified cells :**	yes ☐ no ☐
If yes, specify - origin of the cells :		
D.6.5.1	Autologous :	yes ☐ no ☐
D.6.5.2	Allogeneic :	yes ☐ no ☐
D.6.5.3	Xenogeneic :	yes ☐ no ☐
D.6.5.3.1	If yes, specify species of origin :	
D.6.5.4	Other type of cells (hematopoietic stem cells, …) :	yes ☐ no ☐
	If yes specify:	

D.6.6	**Comments on novel aspects of gene therapy investigational product if any** *(free text)***:**

D.7	**INFORMATION ON PLACEBO (if relevant; repeat as necessary)**	
D.7.1	Is a there a placebo:	yes ☐ no ☐
D.7.2	This refers to placebo number: (..)	
D.7.3	Pharmaceutical form :	
D.7.4	Route of administration :	
D.7.5	Which IMP is it a placebo for? Specify IMP Number(s) from D1.1: (..)	
D.7.5.1	Composition, apart from the active substance(s):	
D.7.5.2	Is it otherwise identical to the IMP?	yes ☐ no ☐
D.7.5.2.1	If not, specify major ingredients :	

D.8 SITE WHERE THE QUALIFIED PERSON CERTIFIES BATCH RELEASE[18]

*This section is dedicated to **finished** IMPs, i.e. medicinal products randomised, packaged, labelled and certified for use in the clinical trial. If there is more than one site or more than one IMP is certified, use extra pages and give each IMP its number from section D.1.1 or D.7.2 In the case of multiple sites indicate the product certified by each site.*

D.8.1 Do not fill in section D.8.2 for an IMP that:

*Has a MA in the EU **and***
*Is sourced from the EU market **and***
*Is used in the trial without modification(e.g. not overencapsulated) **and***
The packaging and labelling is carried out for local use only as per Article 9.2. of the Directive 2005/28/EC (GCP Directive)

If all these conditions are met tick ☐ and list the number(s) of each IMP including placebo from sections D.1.1 and D.7.2 to which this applies: (..);

D.8.2 Who is responsible in the Community for the certification of the finished IMP?

This site is responsible for certification of (list the number(s) of each IMP including placebo from sections D.1.1 and D.7.2): (..);

please tick the appropriate box :

D.8.2.1 Manufacturer ☐
D.8.2.2 Importer ☐

D.8.2.3 Name of the organisation:
D.8.2.3.1 Address :
D.8.2.4 Give the manufacturing authorisation number :
D.8.2.4.1 If no authorisation, give the reasons :

*Where the product does not have a MA in the EU, but is supplied in bulk **and** final packaging and labelling for local use is carried out in accordance with Article 9.2. of Directive 2005/28/EC (GCP Directive) then enter the site where the product was finally certified for release by the Qualified Person for use in the clinical trial at D.8.2 above.*

E GENERAL INFORMATION ON THE TRIAL

This section should be used to provide information about the aims, scope and design of the trial. When the protocol includes a sub-study in the MS concerned section E.2.3 should be completed providing information about the sub-study. To identify it check the sub-study box in the 'Objective of the trial' question below

E.1	**MEDICAL CONDITION OR DISEASE UNDER INVESTIGATION**	
E.1.1	**Specify the medical condition(s) to be investigated[19] (free text) :**	
E.1.2	**MedDRA version, level, term and classification code[20](repeat as necessary) :**	
E.1.3	**Is any of the conditions being studied a rare disease[21]?**	**yes ☐ no ☐**

[18] In accordance with paragraph 38 of Annex 13 of Volume 4 of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union

[19] In the case of healthy volunteer trials, the intended indication for the product under development should be provided.

E.2	OBJECTIVE OF THE TRIAL
E.2.1	**Main objective:**
E.2.2	**Secondary objectives:**
E.2.3	**Is there a sub-study?** **yes ☐ no ☐**
E.2.3.1	**If yes give the full title, date and version of each sub-study and their related objectives:**

E.3	PRINCIPAL INCLUSION CRITERIA *(list the most important)*

E.4	PRINCIPAL EXCLUSION CRITERIA *(list the most important)*

E.5	PRIMARY END POINT(S) :

E.6	SCOPE OF THE TRIAL – Tick all boxes where applicable	
E.6.1	**Diagnosis**	☐
E.6.2	**Prophylaxis**	☐
E.6.3	**Therapy**	☐
E.6.4	**Safety**	☐
E.6.5	**Efficacy**	☐
E.6.6	**Pharmacokinetic**	☐
E.6.7	**Pharmacodynamic**	☐
E.6.8	**Bioequivalence**	☐
E.6.9	**Dose Response**	☐
E.6.10	**Pharmacogenetic**	☐
E.6.11	**Pharmacogenomic**	☐
E.6.12	**Pharmacoeconomic**	☐
E.6.13	**Others**	☐
E.6.13.1	**If others, specify:**	

E.7	TRIAL TYPE[22] AND PHASE	
E.7.1	**Human pharmacology (Phase I)**	☐
Is it:		
E.7.1.1	First administration to humans	☐
E.7.1.2	Bioequivalence study	☐
E.7.1.3	Other :	☐
E.7.1.3.1	If other, please specify	
E.7.2	**Therapeutic exploratory (Phase II)**	☐
E.7.3	**Therapeutic confirmatory (Phase III)**	☐
E.7.4	**Therapeutic use (Phase IV)**	☐

[20] Applicants are encouraged to provide the MedDRA lower level term if applicable and classification code. These can be accessed from the EMEA EudraCT website (http:\\www.eudract.emea.eu.int).

[21] Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for Orphan drug designation : COM/436/01 (www.emea.eu.int/htms/human/comp/orphaapp.htm).

[22] The descriptions of the trial types provided are those recommended in preference to Phases. See page 5 of Community guideline CPMP/ICH/291/95. The development of a new indication after initial approval of a medicine should be considered as a new development plan.

E.8	DESIGN OF THE TRIAL	
E.8.1	**Controlled**	yes ☐ no ☐
If yes, specify:		
E.8.1.1	Randomised	yes ☐ no ☐
E.8.1.2	Open :	yes ☐ no ☐
E.8.1.3	Single blind :	yes ☐ no ☐
E.8.1.4	Double blind:	yes ☐ no ☐
E.8.1.5	Parallel group:	yes ☐ no ☐
E.8.1.6	Cross over :	yes ☐ no ☐
E.8.1.7	Other :	yes ☐ no ☐
E.8.1.7.1	If yes to other specify:	
E.8.2	**If controlled, specify the comparator**:	
E.8.2.1	Other medicinal product(s)	yes ☐ no ☐
E.8.2.2	Placebo	yes ☐ no ☐
E.8.2.3	Other	yes ☐ no ☐
E.8.2.3.1	If yes to other, specify :	
E.8.3	**Single site in the Member State concerned (see also section G) :**	yes ☐ no ☐
E.8.4	**Multiple sites in the Member State concerned(see also section G) :**	yes ☐ no ☐
E.8.4.1	Number of sites anticipated in Member State concerned ( )	
E.8.5	**Multiple Member States:**	yes ☐ no ☐
E.8.5.1	Number of sites anticipated in the Community ( )	
E.8.6	**Does this trial involve countries outside the EU?**	yes ☐ no ☐
E.8.7	**Does this trial have a data monitoring committee?**	yes ☐ no ☐
E.8.8	**Definition of the end of trial, and justification in the case where it is not the last visit of the last subject undergoing the trial :**[23]	
E.8.9	**Initial estimate of the duration of the trial**[24]**(years ,months and days):**	
E.8.9.1	In the MS concerned years months days	
E.8.9.2	In all countries concerned by the trial years months days	

F POPULATION OF TRIAL SUBJECTS

F.1	AGE SPAN	
F.1.1	**Less than 18 years**	yes ☐ no ☐
If yes specify:		
F.1.1.1	In Utero	yes ☐ no ☐
F.1.1.2	Preterm Newborn Infants (up to gestational age ≤ 37 weeks)	yes ☐ no ☐
F.1.1.3	Newborn (0-27 days)	yes ☐ no ☐
F.1.1.4	Infant and toddler (28 days - 23 months)	yes ☐ no ☐
F.1.1.5	Children (2-11 years)	yes ☐ no ☐
F.1.1.6	Adolescent (12-17 years)	yes ☐ no ☐
F.1.2	**Adult (18-65 years)**	yes ☐ no ☐
F.1.3	**Elderly (> 65 years)**	yes ☐ no ☐

F.2	GENDER	
F.2.1	**Female**	☐
F.2.2	**Male**	☐

[23] If not provided in the protocol.

[24] From the first inclusion until the last visit of the last subject.

F.3	GROUP OF TRIAL SUBJECTS	
F.3.1	**Healthy volunteers**	yes ☐ no ☐
F.3.2	**Patients**	yes ☐ no ☐
F.3.3	**Specific vulnerable populations**	yes ☐ no ☐
F.3.3.1	Women of child bearing potential	yes ☐ no ☐
F.3.3.2	Women of child bearing potential using contraception	yes ☐ no ☐
F.3.3.3	Pregnant women	yes ☐ no ☐
F.3.3.4	Nursing women	yes ☐ no ☐
F.3.3.5	Emergency situation	yes ☐ no ☐
F.3.3.6	Subjects incapable of giving consent personally	yes ☐ no ☐
F.3.3.6.1	If yes, specify :	
F.3.3.7	Others : ☐	yes ☐ no
F.3.3.7.1	If yes, specify	

F.4	PLANNED NUMBER OF SUBJECTS TO BE INCLUDED :	
F.4.1	**In the Member State**	( )
F.4.2	**For a multinational trial:**	
F.4.2.1	In the Community	( )
F.4.2.2	In the whole clinical trial	( )

F.5	PLANS FOR TREATMENT OR CARE AFTER A SUBJECT HAS ENDED HIS/HER PARTICIPATION IN THE TRIAL[25]. **If it is different from the expected normal treatment of that condition, please specify** (free text):

G CLINICAL TRIAL SITES/INVESTIGATORS IN THE MEMBER STATE CONCERNED BY THIS REQUEST

G.1	CO-ORDINATING INVESTIGATOR (*for multicentre trial*) and principal investigator (*for single centre trial*)
G.1.1	**Given name**
G.1.2	**Middle name, if applicable**
G.1.3	**Family name**
G.1.4	**Qualification (MD…….)**
G.1.5	**Professional address**:

G.2	PRINCIPAL INVESTIGATORS *(for multicentre trial ; where necessary, use additional forms)*
G.2.1	**Given name**
G.2.2	**Middle name, if applicable**
G.2.3	**Family name**
G.2.4	**Qualification (MD…….)**
G.2.5	**Professional address**

G.3	CENTRAL TECHNICAL FACILITIES TO BE USED IN THE CONDUCT OF THE TRIAL **Laboratory or other technical facility, in which the measurement or assessment of the main evaluation criteria are centralised** (repeat as needed for multiple organisations).
G.3.1	**Organisation**:
G.3.2	**Name of contact person** :
G.3.3	**Address** :
G.3.4	**Telephone number** :
G.3.5	**Duties subcontracted** :

[25] If not already provided in the protocol.

G.4	**ORGANISATIONS TO WHOM THE SPONSOR HAS TRANSFERRED TRIAL RELATED DUTIES AND FUNCTIONS** (repeat as needed for multiple organisations)	
G.4.1	**Has the sponsor transferred any major or all the sponsor's trial related duties and functions to another organisation or third party?**	yes ☐ no ☐
Repeat as necessary for multiple organisations:		
G.4.1.1	Organisation :	
G.4.1.2	Name of contact person :	
G.4.1.3	Address :	
G.4.1.4	Telephone number :	
G.4.1.5	All tasks of the sponsor	yes ☐ no ☐
G.4.1.6	Monitoring	yes ☐ no ☐
G.4.1.7	Regulatory (e.g. preparation of applications to CA and ethics committee)	yes ☐ no ☐
G.4.1.8	Investigator recruitment	yes ☐ no ☐
G.4.1.9	IVRS[26] – treatment randomisation	yes ☐ no ☐
G.4.1.10	Data management	yes ☐ no ☐
G.4.1.11	E-data capture	yes ☐ no ☐
G.4.1.12	SUSAR reporting	yes ☐ no ☐
G.4.1.13	Quality assurance auditing	yes ☐ no ☐
G.4.1.14	Statistical analysis	yes ☐ no ☐
G.4.1.15	Medical writing	yes ☐ no ☐
G.4.1.16	Other duties subcontracted	yes ☐ no ☐
G.4.1.16.1	If yes to other please specify:	

H COMPETENT AUTHORITY / ETHICS COMMITTEE IN THE MEMBER STATE CONCERNED BY THIS REQUEST

H.1	**TYPE OF APPLICATION**	
If this application is addressed to the Competent Authority, please tick the Ethics Committee box and give information on the Ethics committee concerned. If this application is addressed to the Ethics Committee, please tick the Competent Authority box and give the information on the Competent Authority concerned.		
H.1.1	**Competent authority**	☐
H.1.2	**Ethics Committee**	☐

H.2	**INFORMATION ON COMPETENT AUTHORITY/ETHICS COMMITTEE**
H.2.1	**Name and address :**
H.2.2	**Date of submission :**

H.3	**AUTHORISATION/ OPINION :**	
H.3.1	**To be requested**	☐
H.3.2	**Pending**	☐
H.3.3	**Given**	☐
If 'Given', specify:		
H.3.3.1	Date of authorisation / opinion:	
H.3.3.2	Authorisation accepted / opinion favourable	☐
H.3.3.3	Not accepted / not favourable	☐
If not accepted / not favourable, give :		
H.3.3.3.1	The reasons	
H.3.3.3.2	The eventual anticipated date of resubmission :	

[26] Interactive Voice Response System: commonly used for randomisation of treatment and controlling the shipment of stock of product.

I SIGNATURE OF THE APPLICANT IN THE MEMBER STATE

I.1	I hereby confirm that /confirm on behalf of the sponsor (delete which is not applicable) that: • The above information given on this request is correct; • The trial will be conducted according to the protocol, national regulation and the principles of good clinical practice; • It is reasonable for the proposed clinical trial to be undertaken; • I will submit reports of suspected unexpected serious adverse reactions and safety reports according to applicable guidance; • I will submit a summary of the final study report to the competent authority and the ethics committee concerned within a maximum 1 year deadline after the end of the study in all countries.

I.2	**APPLICANT OF THE REQUEST FOR THE COMPETENT AUTHORITY**(as stated in section C.1) :
I.2.1	Date :
I.2.2	Signature[27] :
I.2.3	Print name:

I.3	**APPLICANT OF THE REQUEST FOR THE ETHICS COMMITTEE** (as stated in section C.2) :
I.3.1	Date :
I.3.2	Signature [28]:
I.3.3	Print name:

[27] On an application to the Competent Authority only, the applicant to the Competent Authority needs to sign.
[28] On an application to the Ethics Committee only, the applicant to the Ethics Committee needs to sign.

ANNEXE 2: Formulaire européen de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché: Application Form

EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL

Consumer goods
Pharmaceuticals

Brussels,
F2/ (2008)

Revision 9

NOTICE TO APPLICANTS

Medicinal Products for Human Use

VOLUME 2B
Module 1: Administrative information
Application form

May 2008

This application form will be included in:

The Rules governing Medicinal Products in the European Community
The Notice to Applicants - Volume 2B - Common Technical Document-Module 1-Administrative information

APPLICATION FORM

SUMMARY OF THE DOSSIER

●●●●●

APPLICATION FORM : ADMINISTRATIVE DATA

The application form is to be used for an application for a marketing authorisation of a medicinal product for human use submitted to (a) the European Medicines Agency under the centralised procedure or (b) a Member State (as well as Iceland, Liechtenstein and Norway) under either a national, mutual recognition procedure or decentralised procedure.

Usually a separate application form for each strength and pharmaceutical form is required.
For centralised procedures a combined application form is acceptable (information on each pharmaceutical form and strength should be provided successively, where appropriate).

DECLARATION and SIGNATURE

Product (invented) name:

Strength(s):

Pharmaceutical form:

Active Substance(s):

Applicant:

Person authorised for communication*, on behalf of the Applicant :

It is hereby confirmed that all existing data which are relevant to the quality, safety and efficacy of the medicinal product have been supplied in the dossier, as appropriate.
It is hereby confirmed that fees will be paid/have been paid according to the national/Community rules**.
On behalf of the applicant

_____
Signature(s)

_____
NAME*

_____
Function

_____
Place date (yyyy-mm-dd)

* ☐ *Note: please attach letter of authorisation for communication/signing on behalf of the applicant in annex 5.4*
** ☐ *Note: if fees have been paid, attach proof of payment in Annex 5.1 - see information on fee payments in the Notice to Applicants, Volume 2A, chapter 7.*

Table of contents

Declaration and signature

1. TYPE OF APPLICATION
1.1 This application concerns
1.2 Orphan medicinal product designation
1.3 Referring to Annex II of Regulations (EC) N° 1084/2003 or1085/2003[1]
1.4 According to Directive 2001/83/EC[2]
1.5 Consideration of this application is also requested under the following Article 10(1), Article 10(5), Article 22 and Article 74(a) of Directive 2001/83/EC or Article 14(7), Article 14(8) and Article 14(9) of Regulation (EC) N° 726/2004[3]
1.6 Requirements according to Regulation (EC) No 1901/2006 ('Paediatric Regulation')

2. MARKETING AUTHORISATION APPLICATION PARTICULARS
2.1 Name(s) and ATC code
2.2 Strength, pharmaceutical form, route of administration, container and pack sizes
2.3 Legal status
2.4 Marketing authorisation holder, Contact persons, Company
2.5 Manufacturers
2.6 Qualitative and quantitative composition

3. SCIENTIFIC ADVICE

4. OTHER MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS

5. APPENDED DOCUMENTS

[1] OJ L 159 27/06/2003, p. 1 – 23 and OJ L 159 27/06/2003, p.24 - 45
[2] Amended by Directive 2004/27/EC OJ L - 136, 30/04/2004, p. 34 – 57 and Directive 2004/24/EC OJ L – 136, 30/04/2004, p. 85 - 90
[3] OJ L 136 30/04/2004, p.1 - 33

1. TYPE OF APPLICATION

Note: The following sections should be completed where appropriate.

1.1. THIS APPLICATION CONCERNS:

❍ **1.1.1. A CENTRALISED PROCEDURE** (according to Regulation (EC) No 726/2004)

❍ « Mandatory scope » (Article 3(1))
- ❍ Annex (1) (Biotech medicinal product)
- ❍ Annex (3) (New active substance for mandatory indications)
- ❍ Annex (4) (Orphan designated medicinal product)

❍ « Optional scope » (Article 3(2))
- ❍ Article 3(2)(a) (New active substance)
- ❍ Article 3(2)(b) (Significant innovation or interest of patients at Community level)

❍ « Generic of a Centrally Authorised Medicinal Product » (Article 3(3))

❍ « Marketing Authorisation including paediatric indication » (Article 28 of Regulation (EC) No 1901/2006)

❍ « Article 29 application » (Article 29 of Regulation (EC) No 1901/2006)

❍ « Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) » (Article 31 of Regulation (EC) No 1901/2006)

Date of acceptance/confirmation by CHMP: (yyyy-mm-dd)

☐ Rapporteur: (Name of CHMP Member)

☐ Co-rapporteur: (Name of CHMP Member)

❍ **1.1.2. A MUTUAL RECOGNITION PROCEDURE** (according to Article 28(2) of Directive 2001/83/EC)

- Reference Member State:
- Date of authorisation: (yyyy-mm-dd):
- Marketing authorisation number:
  (a copy of the authorisation should be provided - see section 4.2)
- Procedure number:

❍ **First use**

- Concerned Member State(s) (specify):

AT	☐	BE	☐	BG	☐	CY	☐	CZ	☐	DE	☐	DK	☐	EE	☐
EL	☐	ES	☐	FI	☐	FR	☐	HU	☐	IE	☐	IS	☐	IT	☐
LI	☐	LT	☐	LU	☐	LV	☐	MT	☐	NL	☐	NO	☐	PL	☐
PT	☐	RO	☐	SE	☐	SI	☐	SK	☐	UK	☐				

Proposed Common Renewal Date:

If a waiver or amendment of PSUR-cycle is applied for, to harmonise with a substance birthdate, please specify:

❍ **Repeat Use 1st Wave** (please also complete section 4.2)
❍ After initial decentralised procedure
❍ After initial mutual recognition procedure

▪ Concerned Member State(s) (specify):

AT	☐	BE	☐	BG	☐	CY	☐	CZ	☐	DE	☐	DK	☐	EE	☐
EL	☐	ES	☐	FI	☐	FR	☐	HU	☐	IE	☐	IS	☐	IT	☐
LI	☐	LT	☐	LU	☐	LV	☐	MT	☐	NL	☐	NO	☐	PL	☐
PT	☐	RO	☐	SE	☐	SI	☐	SK	☐	UK	☐				

For subsequent procedures copy the boxes above

Agreed Common Renewal Date:

❍ **1.1.3. A DECENTRALISED PROCEDURE** (according to Article 28(3) of Directive 2001/83/EC)

▪ Reference Member State:
▪ Procedure number:

▪ Concerned Member State(s) (specify):

AT	☐	BE	☐	BG	☐	CY	☐	CZ	☐	DE	☐	DK	☐	EE	☐
EL	☐	ES	☐	FI	☐	FR	☐	HU	☐	IE	☐	IS	☐	IT	☐
LI	☐	LT	☐	LU	☐	LV	☐	MT	☐	NL	☐	NO	☐	PL	☐
PT	☐	RO	☐	SE	☐	SI	☐	SK	☐	UK	☐				

▪ If a waiver or amendment of PSUR-cycle is applied for, to harmonise with a substance birthdate, please specify:

In case of a repeat-use procedure after an initial decentralised procedure, please complete section 1.1.2 – Repeat Use 1st wave

❍ **1.1.4. A NATIONAL PROCEDURE**

▪ Member State:
▪ If available, application number:
▪ If a waiver or amendment of PSUR-cycle is applied for, to harmonise with a substance birthdate, please specify:

1.2. ORPHAN MEDICINAL PRODUCT INFORMATION

1.2.1. HAS ORPHAN DESIGNATION BEEN APPLIED FOR FOR THIS MEDICINAL PRODUCT?

❍ No

❍ Yes Orphan Designation Procedure Number:

❍ Pending

❍ Orphan Designation Granted
Date (yyyy-mm-dd):
Based on the criterion of "significant benefit": ❍ Yes ❍ No
Number in the Community Register of Orphan Medicinal Products:
☐ Attach copy of the Designation Decision (Annex 5.18)

❍ Orphan Designation Refused
Date (yyyy-mm-dd):
Commission Decision Reference Number:

❍ Orphan Designation Withdrawn
Date (yyyy-mm-dd):

1.2.2. INFORMATION RELATING TO ORPHAN MARKET EXCLUSIVITY

Has any medicinal product been designated as an Orphan medicinal product for a condition relating to the indication proposed in this application?

❍ No
❍ Yes
Please specify the EU Orphan Designation Number(s):

If yes, has any of the designated Orphan medicinal product(s) been granted a marketing authorisation in the EU?

❍ No
❍ Yes
Please specify:
- Name, strength, pharmaceutical form of the authorised product:
- Name of the marketing authorisation holder:
- Marketing authorisation number(s):
- Date of authorisation:

If yes, is the medicinal product, subject of this application, considered as "similar" to any of the authorised Orphan medicinal product(s)? *(as defined in Article 3 of Commission Regulation (EC) No 847/2000)*

❍ No (module 1.7.1 to be completed)
❍ Yes (modules 1.7.1 and 1.7.2 to be completed)

1.3. IS THIS AN APPLICATION FOR A CHANGE TO YOUR EXISTING MARKETING AUTHORISATION LEADING TO AN EXTENSION AS REFERRED TO IN ANNEX II OF REGULATIONS (EC) NO 1084/2003 OR 1085/2003, OR ANY NATIONAL LEGISLATION , WHERE APPLICABLE ?

❍ **No** *(complete section 1.4. + 1.6)*

❍ **Yes** *(complete sections below and also complete section 1.4. + 1.6)*
Please specify:

☐ qualitative change in declared active substance not defined as a new active substance
- ❍ replacement by a different salt/ester, complex/derivative (same therapeutic moiety)
- ❍ replacement by a different isomer, mixture of isomers, of a mixture by an isolated isomer
- ❍ replacement of a biological substance or product of biotechnology
- ❍ new ligand or coupling mechanism for a radiopharmaceutical
- ❍ change to the extraction solvent or the radio of herbal drug to herbal drug preparation

☐ change of bioavailability
☐ change of pharmacokinetics
☐ change or addition of a new strength / potency
☐ change or addition of a new pharmaceutical form
☐ change or addition of a new route of administration

Note:
. the applicant of the present application must be the same as the marketing authorisation holder of the existing marketing authorisation
. this section should be completed without prejudice to the provisions of Articles 8(3), 10.1, 10a, 10b, 10c, and 21 of Directive 2001/83/EC

●**For existing marketing authorisation in the Community / Member State where the application is made:**
- Name of the marketing authorisation holder:
- Name, strength, pharmaceutical form of the existing product:
- Marketing authorisation number(s):

1.4. THIS APPLICATION IS SUBMITTED IN ACCORDANCE WITH THE FOLLOWING ARTICLE IN DIRECTIVE 2001/83/EC

Note: . section to be completed for any application, including applications referred to in section 1.3
. for further details, refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1

1.4.1. ❍ **Article 8(3) application, (i.e. dossier with administrative, quality, pre-clinical and clinical data*)**

❍ New active substance
Note: constituent of a product not yet authorised by a competent authority or by the Community (for centralised procedure)

❍ Known active substance
Note: . constituent of a product already authorised by a competent authority or the Community
. same or different marketing authorisation holder
. for extensions of complete applications, cross references can only be made to pre-clinical and clinical data*

1.4.2 ❍ **Article 10(1) <u>generic application</u>**

Note: . application for a generic medicinal product as defined in Article 10(2)(b) referring to a so-called reference medicinal product with a Marketing authorisation granted in a Member State or in the Community.
. complete administrative and quality data, appropriate pre-clinical and clinical data when applicable
. refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1

<u>Reference medicinal product:</u>

Note: The chosen reference medicinal product must be a medicinal product authorised in the Community on the basis of a complete dossier in accordance with the provisions of Article 8 of Directive 2001/83/EC.

■***Medicinal product which is or has been authorised in accordance with Community provisions in force for not less than 6/10 years in the EEA:***

- Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder:
- Date of authorisation (yyyy-mm-dd):
- Marketing authorisation granted by:
  - Community
  - Member State (EEA):
- Marketing authorisation number(s):

Note: This section defines the reference medicinal product chosen for the purposes of establishing the expiry of the data protection period.

■ ***Medicinal product authorised in the Community/Member State where the application is made or European reference medicinal product:***

- Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder[4]:
- Marketing authorisation number(s):
- Marketing authorisation(s) granted by:
  - Community
  - Member State (EEA):

■ ***Medicinal product which is or has been authorised in accordance with Community provisions in force and to which bioequivalence has been demonstrated by appropriate bioavailability studies:***

Note: Should be in accordance with the notion of global marketing authorisation, if different from the medicinal product identified above:

- Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder[4]:
- Date of authorisation (dd-mm-yyyy):
- Marketing authorisation(s) granted by:
  - Community
  - Member State (EEA):
- Marketing authorisation number(s):
- Member State of source:
- Bioavailability study(ies) reference number(s)/EudraCT number(s):

Note: Section to be duplicated for each product used for the demonstration of bioequivalence.

[4] Should be considered the "same" as the one identified above, as per the Commission Communication (98/C 299/03) (i.e. belonging to the same mother company or group of companies or which are "licencees")

1.4.3 ❍ Article 10(3) hybrid application

Note: . application for a medicinal product referring to a so-called reference medicinal product with a Marketing Authorisation in a Member State or in the Community (e.g. different pharmaceutical form, different therapeutic use .....)
. complete administrative and quality data, appropriate preclinical and clinical data
. refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1

Reference medicinal product:

Note: The chosen reference medicinal product must be a medicinal product authorised in the Community on the basis of a complete dossier in accordance with the provisions of Article 8 of Directive 2001/83/EC.

■ ***Medicinal product which is or has been authorised in accordance with Community provisions in forcefor not less than 6/10 years in the EEA:***

- Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder:
- Date of authorisation (yyy-mm-dd):
- Marketing authorisation(s) granted by:
  - Community
  - Member State (EEA):
- Marketing authorisation number(s):

Note: This section defines the reference medicinal product chosen for the purposes of establishing the expiry of the data protection period.

■ ***Medicinal product authorised in the Community/Member State where the application is made or European reference medicinal product:***

- Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder[4]:
- Marketing authorisation(s) granted by:
  - Community
  - Member State (EEA) :
- Marketing authorisation number(s):

■ Difference(s) compared to this reference medicinal product:

- ☐ changes in the active substance(s)
- ☐ change in therapeutic indications
- ☐ change in pharmaceutical form
- ☐ change in strength (quantitative change to the active substance(s))
- ☐ change in route of administration
- ☐ bioequivalence cannot be demonstrated through bioavailability studies

■ ***Medicinal Product which is or has been authorised in accordance with Community provisions in force used for the demonstration of bioequivalence (if applicable) and/or in other studies.***

- Study reference number/EudraCT number:
- Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder[4]:
- Marketing authorisation(s) granted by:
  - Community
  - Member State (EEA):
- Marketing authorisation number(s):
- Member State of source:

Note: Section to be duplicated for each product used for the demonstration of bioequivalence and/or in other studies.

1.4.4 ❍ Article 10(4) similar biological application

Note: . application for a product referring to a reference biological product
. complete administrative and quality data , appropriate preclinical and clinical data
. refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1

Reference medicinal product:

Note: The chosen reference medicinal product must be a medicinal product authorised in the Community on the basis of a complete dossier in accordance with the provisions of Article 8 of Directive 2001/83/EC.

■ ***Medicinal product which is or has been authorised in accordance with Community provisions in force for not less than 6/10 years in the EEA:***

- Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder:
- Date of authorisation (yyyy-mm-dd):
- Marketing authorisation(s) granted by:
  - Community
  - Member State (EEA) :
- Marketing authorisation number(s):

Note: This section defines the reference medicinal product chosen for the purposes of establishing the expiry of the data protection period.

■ ***Medicinal product authorised in the Community/Member State where the application is made or European reference medicinal product:***

- Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder[4]:
- Marketing authorisation number(s):
- Marketing authorisation(s) granted by:
  - Community
  - Member State (EEA):

■ Difference(s) compared to this reference medicinal product:

- ☐ change(s) in the raw material(s)
- ☐ change(s) in the manufacturing process(es)
- ☐ change in therapeutic indication(s)
- ☐ change in pharmaceutical form(s)
- ☐ change in strength (quantitative change to the active substance(s))
- ☐ change in route of administration(s)
- ☐ other

■ ***Medicinal product which is or has been authorised in accordance with Community provisions in force and to which comparability tests and studies have been conducted:***

Note: The chosen reference medicinal product must be a medicinal product authorised in the Community and should be used throughout the comparability programme for quality, safety and efficacy studies.

- Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder[4]:
- Date of authorisation (yyyy-mm-dd):

- Marketing authorisation(s) granted by:
  - Community
  - Member State (EEA):
- Marketing authorisation number(s):

(*Note: An overview of the chosen reference medicinal product used throughout the comparability programme for quality, safety and efficacy studies during the development of the similar biological medicinal product, is to be included in Module 1.5.2.)*

1.4.5 ❍ Article 10a well-established use application

Note: . for further details, refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1
. for extensions of bibliographical applications, cross references can only be made to pre-clinical and clinical data

1.4.6 ❍ Article 10b fixed combination application

Note: . complete administrative and complete quality, pre-clinical and clinical data on the combination only; for further details, refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1
. for extensions of fixed combination applications, cross references can only be made to pre-clinical and clinical data

1.4.7. ❍ Article 10c informed consent application

Note: . application for a medicinal product possessing the same qualitative and quantitative composition in terms of active substances and the same pharmaceutical form of an authorised product where consent has been given by the existing marketing authorisation holder to use their data in support of this application
. complete administrative data should be provided with consent to pharmaceutical, pre-clinical and clinical data
. the authorised product and the informed consent application can have the same or different MAH

Authorised product in the Community / Member State where the application is made:
- Product name, strength, pharmaceutical form
- Marketing authorisation holder:
- Marketing authorisation number(s):

☐ Attach letter of consent from the marketing authorisation holder of the authorised product (Annex 5.2)

1.4.8 ❍ Article 16a Traditional use registration for herbal medicinal product

Note: Complete application
refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1

1.5. CONSIDERATION OF THIS APPLICATION IS ALSO REQUESTED UNDER THE FOLLOWING ARTICLE IN DIRECTIVE 2001/83/EC OR REGULATION (EC) N° 726/2004

1.5.1 ❍ **Conditional Approval**
Note: centralised procedure only according to Article 14(7) of Regulation (EC) No 726/2004)

1.5.2 ❍ **Exceptional Circumstances**
Note: according to Article 22 of Directive 2001/83/EC and Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004

1.5.3 ☐ **Accelerated Review**
Note: centralised procedure only according to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004)

Date of acceptance by CHMP:
(yyyy-mm-dd)

1.5.4 ❍ **Article 10(1) of Directive 2001/83/EC / Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004** (one year of market exclusivity for a new indication)

1.5.5 ❍ **Article 10(5) of Directive 2001/83/EC** (one year of data exclusivity for a new indication)

1.5.6 ❍ **Article 74(a) of Directive 2001/83/EC** (one year of data exclusivity for a change in classification)

1.6. REQUIREMENTS ACCORDING TO REGULATION (EC) N° 1901/2006 ('PAEDIATRIC REGULATION'):

(note: The notion of 'global marketing authorisation' as stated in Article 6(1) 2nd subparagraph of Directive 2001/83/EC, as amended, should be taken into account for products belonging to the same[5] marketing authorisation holder)

1.6.1. DOES THE SAME[5] APPLICANT HOLD OTHER MARKETING AUTHORISATION(S) FOR A MEDICINAL PRODUCT(S) CONTAINING THE SAME ACTIVE SUBTANCE(S) IN THE EEA?

❍ **No** *(complete section 1.6.1.1)*

❍ **Yes** *(complete section 1.6.1.2)*
- Product name, strength, pharmaceutical form:
- Marketing authorisation holder:
- Member State/Community where product is authorised:
- Marketing authorisation number(s):
- Indication(s):

1.6.1.1 ❍ **ARTICLE 7 OF THE PAEDIATRIC REGULATION APPLIES TO THIS APPLICATION, SINCE:**
(Note: Does not apply to well-established use, generic, hybrid and bio-similar applications and traditional herbal medicinal products)

☐ The medicinal product is not authorised in the Community on 26 July 2008

THIS APPLICATION INCLUDES:

❍	PIP	PIP Decision Number(s):
❍	Product-Specific Waiver	Waiver Decision Number:
❍	Class waiver	Waiver Decision Number:

(Note: a copy of the PIP/Waiver decision is to be included in Module 1.10)

1.6.1.2 ❍ ARTICLE 8 OF THE PAEDIATRIC REGULATION APPLIES TO THIS APPLICATION, SINCE:
(Note: Does not apply to well-established use, generic, hybrid and bio-similar applications and traditional herbal medicinal products)

❍ The application relates to a new indication, new pharmaceutical form or new route of administration of an authorised medicinal product, which:
- ❍ is protected by a supplementary protection certificate under Regulation (EEC) No 1768/92
- ❍ is protected by a patent which qualifies for the granting of the supplementary protection certificate

[5] "Same" applicant/marketing authorisation holder: as per the Commission Communication (98/C 299/03) (i.e. belonging to the same mother company or group of companies or which are "licencees")

THIS APPLICATION INCLUDES:

❍	PIP	PIP Decision Number(s):
❍	Product-Specific Waiver	Waiver Decision Number:
❍	Class waiver	Waiver Decision Number:

(Note: a copy of the PIP/Waiver decision is to be included in Module 1.10)

❍ **THIS APPLICATION DOES NOT FALL WITHIN THE SCOPE OF ARTICLE 8 OF THE PAEDIATRIC REGULATION.**

1.6.2 ❍ **ARTICLE 30 (PUMA) OF THE PAEDIATRIC REGULATION APPLIES TO THIS APPLICATION:**
(Note: Also applies to Extension applications of PUMA)

☐ The application relates to a medicinal product, which is not protected by either a supplementary protection certificate under Regulation (EEC) No 1768/92, or by a patent which qualifies for the granting of the supplementary protection certificate

☐ PIP PIP Decision Number(s):

(Note: a copy of the PIP decision is to be included in Module 1.10)

1.6.3 HAS THIS APPLICATION BEEN SUBJECT TO PIP COMPLIANCE VERIFICATION?

❍ No

❍ Yes
If, yes, please specify:
❍ PDCO compliance Opinion Number:
❍ National competent authority/EMEA document reference:

(Note: If available, a copy of the PDCO opinion + report, document issued by the national competent authority/EMEA, or applicant's compliance report is to be included in Module 1.10)

Please identify any parallel, ongoing or previous variation(s) or extension(s) containing paediatric data relevant for the full PIP compliance verification, if applicable:
Procedure Number(s):

2. MARKETING AUTHORISATION APPLICATION PARTICULARS

2.1. Name(s) and ATC code

2.1.1 Proposed (invented) name of the medicinal product in the Community/ Member State/ Iceland/Liechtenstein/ Norway:

☐ If different (invented) names in different Member States are proposed in a mutual recognition or decentralised procedure, these should be listed in Annex 5.19

2.1.2 Name of the active substance(s):

Note: only one name should be given in the following order of priority: INN, Ph.Eur., National Pharmacopoeia, common name, scientific name;*
** the active substance should be declared by its recommended INN, accompanied by its salt or hydrate form if relevant (for further details, consult the Guideline on the SPC)*

2.1.3 Pharmacotherapeutic group (Please use current ATC code):

ATC Code: **Group:**

If no ATC code has been assigned, please indicate if an application for ATC code has been made: ☐

2.2. Strength, pharmaceutical form, route of administration, container and pack sizes

2.2.1 Strength and Pharmaceutical form (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)

***Pharmaceutical form*:**

Active substance(s) ***Strength(s)***

2.2.2 Route*(s)* of administration (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)

2.2.3 Container, closure and administration device(s), including description of material from which it is constructed. (use current list of standard terms - European Pharmacopoeia)

For each type of pack give:

2.2.3.1 Package size(s):
Note: for mutual recognition and decentralised procedures, all package sizes authorised in the Reference Member State should be listed

2.2.3.2 Proposed shelf life:

2.2.3.3 Proposed shelf life (after first opening container):

2.2.3.4 Proposed shelf life (after reconstitution or dilution):

2.2.3.5 Proposed storage conditions:

2.2.3.6 Proposed storage conditions after first opening:

☐ Attach list of Mock-ups or Samples/specimens sent with the application, as appropriate (see Notice to Applicants, volume 2A, chapter 7) (Annex 5.17).

2.3 Legal status

2.3.1 Proposed dispensing/classification

(Classification under Article 1(19) of Directive 2001/83/EC)

❍ subject to medical prescription

❍ not subject to medical prescription

2.3.2 For products subject to medical prescription:

☐ product on prescription which **may** be renewed (if applicable)
☐ product on prescription which **may not** be renewed (if applicable)
☐ product on **special** prescription*
☐ product on **restricted** prescription*

(not all the listed options are applicable in each member state. Applicants are invited to indicate which categories they are requesting, however, the Member States reserve the right to apply only those categories provided for in their national legislation)

**Note: for further information, please refer to Article 71 of Directive 2001/83/EC*

2.3.3 Supply for products not subject to medical prescription

❍ supply through pharmacies only

❍ supply through non-pharmacy outlets and pharmacies (if applicable)

2.3.4 Promotion for products not subject to medical prescription

❍ promotion to health care professionals only

❍ promotion to the general public and health care professionals

2.4. Marketing authorisation holder / Contact persons / Company

2.4.1 Proposed marketing authorisation holder/person legally responsible for placing the product on the market in the Community / each MS:

(Company) Name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:
Contact person at this address (for centralised procedure only):
☐Attach proof of establishment of the applicant in the EEA (Annex 5.3)

Has SME status been assigned by the EMEA?

❍ No
❍ Yes
EMEA-SME Number:
Date of expiry: (yyyy-mm-dd)
☐Attach copy of the 'Qualification of SME Status' (Annex 5.7)

2.4.2 Person/company authorised for communication on behalf of the applicant during the procedure in the Community/each MS:

Name:
Company name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

☐ If different to 2.4.1 above,
Attach letter of authorisation (Annex 5.4)

2.4.3 Person/Company authorised for communication between the marketing authorisation holder and the competent authorities after authorisation if different from 2.4.2 in the Community/each MS:

Name:
Company name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

☐ If different to 2.4.1 above,
Attach letter of authorisation (Annex 5.4)

2.4.4 Qualified person in the EEA for Pharmacovigilance

Name:
Company name:
Address:
Country:
24 H Telephone:
Telefax:
E-Mail:

☐ Attach C.V. of qualified person (Annex 5.5)
☐ The above-mentioned qualified person resides[6] in the EEA

2.4.5 Scientific service of the MAH in the EEA as referred to in Article 98 of Directive 2001/83/EC (for DCP, MRP and national applications, the contact person in the country where the application is made)

Name of contact person:
Company name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

[6] For the purposes of this application form, a Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance "resides" in the place where he/she makes his/her home, where he/she lives, can be traced, located, identified for all legal and contractual obligations, whether or not it is owned by him/her or he/she is permanently dwelling there.

2.5 Manufacturers

Note: ALL manufacturing and control sites mentioned throughout the whole dossier MUST be consistent regarding their names, detailed addresses and activities.

2.5.1 a)Authorised manufacturer(s) (or importer(s)) responsible for batch release in the EEA in accordance with Article 40 and Article 51 of Directive 2001/83/EC (as shown in the package leaflet and where applicable in the labelling or Annex II of the Commission Decision):

Company name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

Manufacturing Authorisation number:
☐ Attach copy of manufacturing authorisation(s) (Annex 5.6)
or
☐ Enter EudraGMP Manufacturing Authorisation reference:

If available:
☐ Attach latest GMP certificate (Annex 5.9)
or
☐ Enter EudraGMP certificate reference number:

2.5.1 b) Official batch release for Blood Products and Vaccines :
Details of the Official Medicines Control Laboratory (OMCL) or laboratory designated for the purpose of official batch release (in accordance with Articles 111(1), 113, 114(1)-(2) and 115 of Directive 2001/83/EC as amended)

Laboratory name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

2.5.1.1 Contact person in the EEA for product defects and recalls

Name:
Address:
Country:
24H contact telephone number:
Telefax:
E-Mail:

2.5.1.2 Batch control Testing arrangements

Site(s) in the EEA or in countries where an MRA or other Community arrangements apply, where batch control testing takes place as required by Article 51 of Directive 2001/83/EC:

Company name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

Brief description of control tests carried out by the laboratory (ies) concerned:

☐ Attach copy of manufacturing authorisation(s) or other proof of GMP compliance (Annex 5.6)
or
☐ Enter EudraGMP Manufacturing Authorisation reference:

2.5.2 Manufacturer(s) of the medicinal product and site(s) of manufacture:

(Note: including manufacturing sites of any diluent/solvent presented in a separate container but forming part of the medicinal product, quality control / in-process testing sites, and importer(s))

Company name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

Brief description of functions performed:

☐ Attach flow-chart indicating the sequence and activities of the different sites involved in the manufacturing process, including testing sites (Annex 5.8)

- Site is in the EEA:
  - Manufacturing authorisation number

    ☐ Attach manufacturing authorisation(s) (Annex 5.6)
    or
    ☐ Enter EudraGMP Manufacturing Authorisation reference:

    If available:
    ☐ Attach latest GMP certificate (Annex 5.9)
    or
    ☐ Enter EudraGMP certificate reference number:

  - Name of qualified person:
    (if not mentioned in manufacturing authorisation)

- Site is outside the EEA:
  ☐ Attach document equivalent of manufacturing authorisation in accordance with Article 8(k) of Directive 2001/83/EC (Annex 5.6)

  - Has the site been inspected for GMP Compliance by an EEA authority or by an

authority of countries where MRA or other Community arrangements apply within the terms of the agreement?

❍ no ❍ yes

If yes, please provide in Annex 5.9:
☐ a statement less than 3 years old from the competent authority which carried out the inspection,
or,
If available:
☐ Attach latest GMP certificate
or
☐ Enter EudraGMP certificate reference number:

- Has the site been inspected for GMP Compliance by any other authority (including those of countries where MRA or other Community arrangements apply but not within their respective territory)?

❍ no ❍ yes

☐ If yes, please provide summary information in Annex 5.9 (and, if available a GMP certificate or a statement from the competent authority which carried out the inspection),

2.5.3 Manufacturer(s) of the active substance(s) and site(s) of manufacture
Note: All manufacturing sites involved in the manufacturing process of each source of active substance, including quality control / in-process testing sites, should be listed. Brokers or supplier details alone are not acceptable. For biotech products include all sites of storage of master and working cell bank and preparation of working cell banks.

Active Substance:
Company name:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:
Brief description of manufacturing steps performed by manufacturing site:

☐ Attach flow-chart indicating the sequence and activities of the different sites involved in the manufacturing process, including batch control sites (Annex 5.8)

☐ For each active substance, attach a Qualified Person declaration that the active substance is manufactured in compliance with the detailed guidelines on good manufacturing practice for starting materials (Annex 5.22) .

- Has the site been inspected for GMP Compliance by an EEA authority or by an authority of countries where MRA or other Community arrangements apply within the terms of the agreement?
❍ no ❍ yes

If yes, please provide in Annex 5.9:

☐ a statement from the competent authority which carried out the inspection,

or,
If available:
☐ Attach latest GMP certificate
or
☐ Enter EudraGMP certificate reference number:

- Has the site been inspected for GMP Compliance by any other authority (including those of countries where MRA or other Community arrangements apply but not within their respective territory)?
❍ no ❍ yes

☐ If yes, please provide summary information in Annex 5.9 (and, if available a GMP certificate or a statement from the competent authority which carried out the inspection)

• Has a Ph.Eur. Certificate of suitability been issued for the active substance(s):
❍ no ❍ yes ☐ Provide copy in Annex 5.10
If yes,
- substance:
- name of the manufacturer:
- reference number:
- date of last update (*yyyy-mm-dd*):

• Is a Active Substance Master File (European Drug Master File) to be used for the active substance(s) reference/original?
❍ no ❍ yes
If yes,
- substance:
- name of the manufacturer:
- reference number for EMEA / competent authority:
- date of submission (*yyyy-mm-dd*):
- date of last update (*yyyy-mm-dd*):
- ☐ attach letter of access for Community/Member State authorities where the application is made (see "European ASMF procedure for active ingredients") (Annex 5.10)
- ☐ attach copy of written confirmation from the manufacturer of the active substance to inform the applicant in case of modification of the manufacturing process or specifications according to Annex I of Directive 2001/83/EC (Annex 5.11)

• Is an EMEA certificate for a Vaccine Antigen Master File (VAMF) issued or submitted in accordance with Directive 2001/83/EC Annex I, Part III, being used for this MAA?
❍ no ❍ yes ☐ Provide copy in Annex 5.20
If yes,
- substance name:
- name of the VAMF Certificate Holder/ VAMF Applicant:
- reference number of Application/ Certificate:
- date of submission (if pending) (*yyyy-mm-dd*):
- date of approval or last update (if approved) (*yyyy-mm-dd*):

(Section to be copied as per however many VAMFs may be cross-referenced)

2.5.4 Contract companies used for clinical trial(s) on bioavailability or bioequivalence or used for the validation of blood product manufacturing processes.
For each contract company, state where analytical tests are performed and where clinical data are collected and give:

Title of the study:
Protocol code:
EudraCT-Number:
Name of the company:
Address:
Country:
Telephone:
Telefax:
Email:
Duty performed according to contract:

2.6 Qualitative and quantitative composition

2.6.1 Qualitative and Quantitative composition in terms of the active substance(s) and the excipient(s):

A note should be given as to which quantity the composition refers (e.g. 1 capsule)

List the active substance(s) separately from the excipient(s):

Name of active substance(s)*	Quantity	Unit	Reference/Monograph standard

etc.

Name of excipient(s)*	Quantity	Unit	Reference/Monograph standard

etc.

*Note: * only one name for each substance should be given in the following order of priority: INN**, Ph.Eur., National Pharmacopoeia, common name, scientific name*
*** the active substance should be declared by its recommended INN, accompanied by its salt or hydrate form if relevant (for further details, consult the Guideline on the SPC)*

Details of any overages should not be included in the formulation columns but stated below:

- active substance(s):
- excipient(s):

2.6.2 List of materials of animal and/or human origin contained or used in the manufacturing process of the medicinal product?

NONE ☐

Name	Function* AS	EX	R	Animal origin susceptible to TSE**	Other animal origin	Human origin	Certificate of suitability for TSE (state number)
1.	❍	❍	❍	❍	❍	❍	❍
2.	❍	❍	❍	❍	❍	❍	❍
3.	❍	❍	❍	❍	❍	❍	❍
4.	❍	❍	❍	❍	❍	❍	❍
etc.							

* AS=active substance, EX=excipient (incl. starting materials used in the manufacture of the active substance/exipient), R=reagent/culture medium (incl. those used in the preparation of master and working cell banks)
** as defined in section 2 (scope) of the CHMP Note for Guidance

☐ If a Ph. Eur. Certificate of Suitability for TSE is available according to Resolution AP/CSP (99)4 of the Council of Europe attach it in Annex 5.12

2.6.3 Is an EMEA certificate for a Plasma Master File (PMF) issued or submitted in accordance with Directive 2001/83/EC Annex I, Part III, being used for this MAA?

❍ no ❍ yes ☐ Provide copy in Annex 5.21

If yes,
- Substance referring to PMF:

function* AS	EX	R
❍	❍	❍

- name of the PMF Certificate Holder/ PMF Applicant:
- reference number of Application/ Certificate:
- date of submission (if pending) (*yyyy-mm-dd*):
- date of approval or last update (if approved) (*yyyy-mm-dd*):

* AS= active substance, EX=excipient (incl. starting materials used in the manufacture of the active substance/excipient), R=reagent/culture medium (incl. those used in the preparation of master and working cell banks)

(Section to be copied as per however many PMFs may be cross-referenced)

2.6.4 Does the medicinal product contain or consist of Genetically Modified Organisms (GMOs) within the meaning of Directive 2001/18/EC ?

❍ No ❍ Yes

If yes, does the product comply with Directive 2001/18/EC ?

❍ No ❍ Yes

☐ Attach a copy of any written consent(s) of the competent authorities to the deliberate release into the environment of the GMOs for research and development purposes where provided for by Part B of the above-mentioned Directive (Annex 5.13)

3. SCIENTIFIC ADVICE

3.1. Was there formal scientific advice(s) given by the CHMP for this medicinal product ?

❍ No ❍ Yes

If yes,

Date (*yyyy-mm-dd*):
Reference(s) of the scientific advice(s):

Was there scientific advice(s) given by Member State(s) for this medicinal product?

❍ No ❍ Yes

If yes,

Member State(s): Date(s) (*yyyy-mm-dd*):
Reference(s) of the scientific advice(s):

☐ Attach copy of the scientific advice(s) (Annex 5.14)

4 OTHER MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS

4.1 FOR NATIONAL/MRP/DCP APPLICATIONS, PLEASE COMPLETE THE FOLLOWING IN ACCORDANCE WITH ARTICLE 8(j)-(l) OF DIRECTIVE 2001/83/EC:

4.1.1 Is there another Member State(s) where an application for the same* product is pending?**

❍ yes ❍ no
If yes, section 4.2. must be completed

4.1.2 Is there another Member State(s) where an authorisation is granted for the same* product?

❍ yes ❍ no
If yes, section 4.2 must be completed and copy of authorisation provided

Are there any differences which have therapeutic implications between this application and the applications/authorisations for the same product in other Member States (for national applications, Article 17 or 18 of Directive 2001/83/EC shall apply).

❍ yes ❍ no
If yes, please elaborate:

4.1.3 Is there another Member State(s) where an authorisation was refused/ suspended/ revoked by competent authorities for the same* product?

❍ yes ❍ no

If yes, section 4.2 must be completed

**Note: "same product" means same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are "licensees".*
*** Note: This is covering applications submitted at an earlier time or in parallel to this application if not already listed under 1.1.2 or 1.1.3.*

4.2. Marketing authorisation applications for the same product in the EEA (same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are "licensees".
Note: refer to Commission Communication 98/C229/03

☐ Authorised
country:
date of authorisation (*yyyy-mm-dd*):
invented name:
authorisation number:

☐ Attach marketing authorisation (Annex 5.15)

☐ Pending
country:
date of submission (*yyyy-mm-dd*):

☐ Refused
country:
date of refusal (*yyyy-mm-dd*):

☐ Withdrawn (by applicant before authorisation)
country:
date of withdrawal (*yyyy-mm-dd*):
invented name:
reason for withdrawal:

☐ Withdrawn (by applicant after authorisation)
country:
date of withdrawal (*yyyy-mm-dd*):
authorisation number:
reason for withdrawal:
invented name:

☐ Suspended/revoked (by competent authority)
country:
date of suspension/revocation (*yyyy-mm-dd*):
reason for suspension/revocation:
invented name:

4.3 For multiple/duplicate applications of the same medicinal product:

Multiple/duplicate applications for:
Name of the other product(s):
Date of application(s) (*yyyy-mm-dd*):
Applicant(s):

☐ Attach copy of correspondence with the European Commission, for centralised procedures only (Annex 5.16)

4.4. Marketing authorisation applications for the same product outside the EEA
(i.e. from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are "licensees". Same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form.)

☐ Authorised
country:
date of authorisation (*yyyy-mm-dd*):
invented name:

☐ Pending
country:
date of submission (*yyyy-mm-dd*):

☐ Refused
country:
date of refusal (*yyyy-mm-dd*):

☐ Withdrawn (by applicant before authorisation)
country:
date of withdrawal:
invented name:
reason for withdrawal (*yyyy-mm-dd*):

☐ Withdrawn (by applicant after authorisation)
country:
date of withdrawal (*yyyy-mm-dd*):
authorisation number:
reason for withdrawal:
invented name:

☐ Suspended/revoked (by competent authority)
country:
date of suspension/revocation (*yyyy-mm-dd*):
reason for suspension/revocation:
trade name:

5. ANNEXED DOCUMENTS (WHERE APPROPRIATE)

☐ **5.1**	Proof of payment
☐ **5.2**	Informed consent letter of marketing authorisation holder of authorised medicinal product.
☐ **5.3**	Proof of establishment of the applicant in the EEA.
☐ **5.4**	Letter of authorisation for communication on behalf of the applicant/MAH.
☐ **5.5**	Curriculum Vitae of the Qualified Person for Pharmacovigilance.
☐ **5.6**	Manufacturing Authorisation required under Article 40 of Directive 2001/83/EC (or equivalent, outside of the EEA where MRA or other Community arrangements apply); any proof of authorisation in accordance with Article 8(k) of Directive 2001/83/EC.
☐ **5.7**	Copy of the 'Qualification of SME Status'.
☐ **5.8**	Flow-chart indicating all manufacturing and control sites involved in the manufacturing process of the medicinal product and the active substance.
☐ **5.9**	GMP certificate(s) or other GMP statement(s); Where applicable a summary of other GMP inspections performed.
☐ **5.10**	Letter(s) of access to Active Substance Master File(s) or copy of Ph. Eur. Certificate(s) of Suitability.
☐ **5.11**	Copy of written confirmation from the manufacturer of the active substance to inform the applicant in case of modification of the manufacturing process or specifications according to Annex I of Directive 2001/83/EC.
☐ **5.12**	Ph. Eur. Certificate(s) of suitability for TSE.
☐ **5.13**	Written consent(s) of the competent authorities regarding GMO release in the environment.
☐ **5.14**	Scientific Advice given by CHMP and/or by member state(s).
☐ **5.15**	Copy of Marketing Authorization(s) required under Article 8(j)-(L) of Directive 2001/83/EC in the EEA and the equivalent in third countries on request (a photocopy of the pages which give the marketing authorization number, the date of authorisation and the page which has been signed by the authorizing competent authority will suffice).
☐ **5.16**	Correspondence with European Commission regarding multiple applications.
☐ **5.17**	List of Mock-ups or Samples/specimens sent with the application, as appropriate (see Notice to Applicants, volume 2A, chapter 7).
☐ **5.18**	Copy of the Orphan Designation Decision.
☐ **5.19**	List of proposed (invented) names and marketing authorisation holders in the concerned member states.
☐ **5.20**	Copy of EMEA certificate for a Vaccine Antigen Master File (VAMF).
☐ **5.21**	Copy of EMEA certificate for a Plasma Master File (PMF).
☐ **5.22**	For each active substance, attach a declaration(s) from the Qualified Person of the manufacturing authorisation holder in Section 2.5.1 and from the Qualified Person of each of the manufacturing authorisation holders (i.e. located in EEA) listed in Section 2.5.2 where the active substance is used as a starting material that the active substance is manufactured in compliance with the detailed guidelines on good manufacturing practice for starting materials. Alternatively, such declaration may be signed by one Qualified Person on behalf of all QPs involved (provided this is clearly indicated).

ANNEXE 3 : Formulaire américain de demande d'Autorisation d'Essais Cliniques: FDA Form 1571

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND)

(TITLE 21, CODE OF FEDERAL REGULATIONS (CFR) PART 312)

Form Approved: OMB No. 0910-0014.
Expiration Date: May 31, 2009
See OMB Statement on Reverse.

NOTE: No drug may be shipped or clinical investigation begun until an IND for that investigation is in effect (21 CFR 312.40).

1. NAME OF SPONSOR

2. DATE OF SUBMISSION

3. ADDRESS *(Number, Street, City, State and Zip Code)*

4. TELEPHONE NUMBER *(Include Area Code)*

5. NAME(S) OF DRUG *(Include all available names: Trade, Generic, Chemical, Code)*

6. IND NUMBER *(If previously assigned)*

7. INDICATION(S) *(Covered by this submission)*

8. PHASE(S) OF CLINICAL INVESTIGATION TO BE CONDUCTED:
☐ PHASE 1 ☐ PHASE 2 ☐ PHASE 3 ☐ OTHER _____ *(Specify)*

9. LIST NUMBERS OF ALL INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATIONS (21 CFR Part 312), NEW DRUG OR ANTIBIOTIC APPLICATIONS *(21 CFR Part 314)*, DRUG MASTER FILES *(21 CFR Part 314.420)*, AND PRODUCT LICENSE APPLICATIONS (21 CFR Part 601) REFERRED TO IN THIS APPLICATION.

10. ***IND submission should be consecutively numbered. The initial IND should be numbered "Serial number: 0000." The next submission (e.g., amendment, report, or correspondence) should be numbered "Serial Number: 0001." Subsequent submissions should be numbered consecutively in the order in which they are submitted.***

SERIAL NUMBER

11. THIS SUBMISSION CONTAINS THE FOLLOWING: *(Check all that apply)*
☐ INITIAL INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND) ☐ RESPONSE TO CLINICAL HOLD

PROTOCOL AMENDMENT(S):
☐ NEW PROTOCOL
☐ CHANGE IN PROTOCOL
☐ NEW INVESTIGATOR

INFORMATION AMENDMENT(S):
☐ CHEMISTRY/MICROBIOLOGY
☐ PHARMACOLOGY/TOXICOLOGY
☐ CLINICAL

IND SAFETY REPORT(S):
☐ INITIAL WRITTEN REPORT
☐ FOLLOW-UP TO A WRITTEN REPORT

☐ RESPONSE TO FDA REQUEST FOR INFORMATION
☐ REQUEST FOR REINSTATEMENT OF IND THAT IS WITHDRAWN, INACTIVATED, TERMINATED OR DISCONTINUED
☐ ANNUAL REPORT
☐ GENERAL CORRESPONDENCE
☐ OTHER _____ *(Specify)*

CHECK ONLY IF APPLICABLE

JUSTIFICATION STATEMENT MUST BE SUBMITTED WITH APPLICATION FOR ANY CHECKED BELOW. REFER TO THE CITED CFR SECTION FOR FURTHER INFORMATION.
☐ TREATMENT IND 21 CFR 312.35(b) ☐ TREATMENT PROTOCOL 21 CFR 312.56(c) ☐ CHARGE REQUEST/NOTIFICATION 21 CFR 312.7(d)

FOR FDA USE ONLY

CDR/OBIND/OGD RECEIPT STAMP	DDR RECEIPT STAMP	DIVISION ASSIGNMENT:
		IND NUMBER ASSIGNED:

FORM FDA 1571 (4/06) PREVIOUS EDITION IS OBSOLETE. **PAGE 1 OF 2**

PSC Media Arts (301) 443-1090 EF

12. **CONTENTS OF APPLICATION**

This application contains the following items: *(Check all that apply)*

- ☐ 1. Form FDA 1571 *[21 CFR 312.23(a)(1)]*
- ☐ 2. Table of Contents *[21 CFR 312.23(a)(2)]*
- ☐ 3. Introductory statement *[21 CFR 312.23(a)(3)]*
- ☐ 4. General investigational plan *[21 CFR 312.23(a)(3)]*
- ☐ 5. Investigator's brochure *[21 CFR 312.23(a)(5)]*
- ☐ 6. Protocol(s) *[21 CFR 312.23(a)(6)]*
  - ☐ a. Study protocol(s) *[21 CFR 312.23(a)(6)]*
  - ☐ b. Investigator data *[21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)]* or completed Form(s) FDA 1572
  - ☐ c. Facilities data *[21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)]* or completed Form(s) FDA 1572
  - ☐ d. Institutional Review Board data *[21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)]* or completed Form(s) FDA 1572
- ☐ 7. Chemistry, manufacturing, and control data *[21 CFR 312.23(a)(7)]*
  - ☐ Environmental assessment or claim for exclusion *[21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(e)]*
- ☐ 8. Pharmacology and toxicology data *[21 CFR 312.23(a)(8)]*
- ☐ 9. Previous human experience *[21 CFR 312.23(a)(9)]*
- ☐ 10. Additional information *[21 CFR 312.23(a)(10)]*

13. IS ANY PART OF THE CLINICAL STUDY TO BE CONDUCTED BY A CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION? ☐ YES ☐ NO

IF YES, WILL ANY SPONSOR OBLIGATIONS BE TRANSFERRED TO THE CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION? ☐ YES ☐ NO

IF YES, ATTACH A STATEMENT CONTAINING THE NAME AND ADDRESS OF THE CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION, IDENTIFICATION OF THE CLINICAL STUDY, AND A LISTING OF THE OBLIGATIONS TRANSFERRED.

14. NAME AND TITLE OF THE PERSON RESPONSIBLE FOR MONITORING THE CONDUCT AND PROGRESS OF THE CLINICAL INVESTIGATIONS

15. NAME(S) AND TITLE(S) OF THE PERSON(S) RESPONSIBLE FOR REVIEW AND EVALUATION OF INFORMATION RELEVANT TO THE SAFETY OF THE DRUG

I agree not to begin clinical investigations until 30 days after FDA's receipt of the IND unless I receive earlier notification by FDA that the studies may begin. I also agree not to begin or continue clinical investigations covered by the IND if those studies are placed on clinical hold. I agree that an Institutional Review Board (IRB) that complies with the requirements set fourth in 21 CFR Part 56 will be responsible for initial and continuing review and approval of each of the studies in the proposed clinical investigation. I agree to conduct the investigation in accordance with all other applicable regulatory requirements.

16. NAME OF SPONSOR OR SPONSOR'S AUTHORIZED REPRESENTATIVE	17. SIGNATURE OF SPONSOR OR SPONSOR'S AUTHORIZED REPRESENTATIVE	
18. ADDRESS *(Number, Street, City, State and Zip Code)*	19. TELEPHONE NUMBER *(Include Area Code)*	20. DATE

(WARNING: A willfully false statement is a criminal offense. U.S.C. Title 18, Sec. 1001.)

Public reporting burden for this collection of information is estimated to average 100 hours per response, including the time for reviewing instructions, searching existing data sources, gathering and maintaining the data needed, and completing reviewing the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information, including suggestions for reducing this burden to:

Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
Central Document Room
5901-B Ammendale Road
Beltsville, MD 20705-1266

Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research (HFM-99)
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852-1448

"An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number."

Please DO NOT RETURN this application to this address.

ANNEXE 4 : Formulaire américain de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché: Form 356h

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

APPLICATION TO MARKET A NEW DRUG, BIOLOGIC, OR AN ANTIBIOTIC DRUG FOR HUMAN USE

(Title 21, Code of Federal Regulations, Parts 314 & 601)

Form Approved: OMB No. 0910-0338
Expiration Date: September 30, 2008
See OMB Statement on page 2.

FOR FDA USE ONLY

APPLICATION NUMBER

APPLICANT INFORMATION

NAME OF APPLICANT

DATE OF SUBMISSION

TELEPHONE NO. *(Include Area Code)*

FACSIMILE (FAX) Number *(Include Area Code)*

APPLICANT ADDRESS *(Number, Street, City, State, Country, ZIP Code or Mail Code, and U.S. License number if previously issued)*:

AUTHORIZED U.S. AGENT NAME & ADDRESS *(Number, Street, City, State, ZIP Code, telephone & FAX number)* IF APPLICABLE

PRODUCT DESCRIPTION

NEW DRUG OR ANTIBIOTIC APPLICATION NUMBER, OR BIOLOGICS LICENSE APPLICATION NUMBER *(if previously issued)*

ESTABLISHED NAME *(e.g., Proper name, USP/USAN name)*

PROPRIETARY NAME *(trade name)* IF ANY

CHEMICAL/BIOCHEMICAL/BLOOD PRODUCT NAME *(if any)*

CODE NAME *(if any)*

DOSAGE FORM:

STRENGTHS:

ROUTE OF ADMINISTRATION:

(PROPOSED) INDICATION(S) FOR USE:

APPLICATION DESCRIPTION

APPLICATION TYPE *(check one)* ☐ NEW DRUG APPLICATION (CDA, 21 CFR 314.50) ☐ ABBREVIATED NEW DRUG APPLICATION (ANDA, 21 CFR 314.94) ☐ BIOLOGICS LICENSE APPLICATION (BLA, 21 CFR Part 601)

IF AN NDA, IDENTIFY THE APPROPRIATE TYPE ☐ 505 (b)(1) ☐ 505 (b)(2)

IF AN ANDA, OR 505(b)(2), IDENTIFY THE REFERENCE LISTED DRUG PRODUCT THAT IS THE BASIS FOR THE SUBMISSION

Name of Drug ____ Holder of Approved Application ____

TYPE OF SUBMISSION *(check one)* ☐ ORIGINAL APPLICATION ☐ AMENDMENT TO APENDING APPLICATION ☐ RESUBMISSION ☐ PRESUBMISSION ☐ ANNUAL REPORT ☐ ESTABLISHMENT DESCRIPTION SUPPLEMENT ☐ EFFICACY SUPPLEMENT ☐ LABELING SUPPLEMENT ☐ CHEMISTRY MANUFACTURING AND CONTROLS SUPPLEMENT ☐ OTHER ____

IF A SUBMISSION OF PARTIAL APPLICATION, PROVIDE LETTER DATE OF AGREEMENT TO PARTIAL SUBMISSION:

IF A SUPPLEMENT, IDENTIFY THE APPROPRIATE CATEGORY ☐ CBE ☐ CBE-30 ☐ Prior Approval (PA)

REASON FOR SUBMISSION

PROPOSED MARKETING STATUS *(check one)* ☐ PRESCRIPTION PRODUCT (Rx) ☐ OVER THE COUNTER PRODUCT (OTC)

NUMBER OF VOLUMES SUBMITTED ____ THIS APPLICATION IS ☐ PAPER ☐ PAPER AND ELECTRONIC ☐ ELECTRONIC

ESTABLISHMENT INFORMATION (Full establishment information should be provided in the body of the Application.)
Provide locations of all manufacturing, packaging and control sites for drug substance and drug product (continuation sheets may be used if necessary). Include name, address, contact, telephone number, registration number (CFN), DMF number, and manufacturing steps and/or type of testing (e.g. Final dosage form, Stability testing) conducted at the site. Please indicate whether the site is ready for inspection or, if not, when it will be ready.

Cross References (list related License Applications, INDs, NDAs, PMAs, 510(k)s, IDEs, BMFs, and DMFs referenced in the current application)

This application contains the following items: *(Check all that apply)*

☐	1. Index
☐	2. Labeling *(check one)* ☐ Draft Labeling ☐ Final Printed Labeling
☐	3. Summary (21 CFR 314.50 (c))
☐	4. Chemistry section
☐	A. Chemistry, manufacturing, and controls information (e.g., 21 CFR 314.50(d)(1); 21 CFR 601.2)
☐	B. Samples (21 CFR 314.50 (e)(1); 21 CFR 601.2 (a)) (Submit only upon FDA's request)
☐	C. Methods validation package (e.g., 21 CFR 314.50(e)(2)(i); 21 CFR 601.2)
☐	5. Nonclinical pharmacology and toxicology section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(2); 21 CFR 601.2)
☐	6. Human pharmacokinetics and bioavailability section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(3); 21 CFR 601.2)
☐	7. Clinical Microbiology (e.g., 21 CFR 314.50(d)(4))
☐	8. Clinical data section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(5); 21 CFR 601.2)
☐	9. Safety update report (e.g., 21 CFR 314.50(d)(5)(vi)(b); 21 CFR 601.2)
☐	10. Statistical section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(6); 21 CFR 601.2)
☐	11. Case report tabulations (e.g., 21 CFR 314.50(f)(1); 21 CFR 601.2)
☐	12. Case report forms (e.g., 21 CFR 314.50 (f)(2); 21 CFR 601.2)
☐	13. Patent information on any patent which claims the drug (21 U.S.C. 355(b) or (c))
☐	14. A patent certification with respect to any patent which claims the drug (21 U.S.C. 355 (b)(2) or (j)(2)(A))
☐	15. Establishment description (21 CFR Part 600, if applicable)
☐	16. Debarment certification (FD&C Act 306 (k)(1))
☐	17. Field copy certification (21 CFR 314.50 (l)(3))
☐	18. User Fee Cover Sheet (Form FDA 3397)
☐	19. Financial Information (21 CFR Part 54)
☐	20. OTHER *(Specify)*

CERTIFICATION

I agree to update this application with new safety information about the product that may reasonably affect the statement of contraindications, warnings, precautions, or adverse reactions in the draft labeling. I agree to submit safety update reports as provided for by regulation or as requested by FDA. If this application is approved, I agree to comply with all applicable laws and regulations that apply to approved applications, including, but not limited to the following:

1. Good manufacturing practice regulations in 21 CFR Parts 210, 211 or applicable regulations, Parts 606, and/or 820.
2. Biological establishment standards in 21 CFR Part 600.
3. Labeling regulations in 21 CFR Parts 201, 606, 610, 660, and/or 809.
4. In the case of a prescription drug or biological product, prescription drug advertising regulations in 21 CFR Part 202.
5. Regulations on making changes in application in FD&C Act section 506A, 21 CFR 314.71, 314.72, 314.97, 314.99, and 601.12.
6. Regulations on Reports in 21 CFR 314.80, 314.81, 600.80, and 600.81.
7. Local, state and Federal environmental impact laws.

If this application applies to a drug product that FDA has proposed for scheduling under the Controlled Substances Act, I agree not to market the product until the Drug Enforcement Administration makes a final scheduling decision.

The data and information in this submission have been reviewed and, to the best of my knowledge are certified to be true and accurate.

Warning: A willfully false statement is a criminal offense. U.S. Code, title 18, section 1001.

SIGNATURE OF RESPONSIBLE OFFICIAL OR AGENT	TYPED NAME AND TITLE	DATE

ADDRESS *(Street, City, State, and ZIP Code)*	Telephone Number

Public reporting burden for this collection of information is estimated to average 24 hours per response, including the time for reviewing instructions, searching existing data sources, gathering and maintaining the data needed, and completing and reviewing the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information, including suggestions for reducing this burden to:

Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
Central Document Room
5901-B Ammendale Road
Beltsville, MD 20705-1266

Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research (HFM-99)
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852-1448

An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number.

INSTRUCTIONS FOR FILLING OUT FORM FDA 356h

APPLICANT INFORMATION This section should include the name, street address, telephone and facsimile numbers of the legal person or entity submitting the application in the appropriate areas. Note that, in the case of biological products, this is the name of the legal entity or person to whom the license will be issued. The name, street address and telephone number of the legal person or entity authorized to represent a non-U.S. applicant should be entered in the indicated area. Only one person should sign the form.

PRODUCT DESCRIPTION This section should include all of the information necessary to identify the product that is the subject of this submission. For new applications, the proposed indication should be given. For supplements to an approved application, please give the approved indications for use.

APPLICATION INFORMATION If this submission is an ANDA or 505(b)(2), this section should include the name of the approved drug that is the basis of the application and identify the holder of the approved application in the indicated areas.

TYPE OF SUBMISSION should be indicated by checking the appropriate box:

Original Application = a complete new application that has never before been submitted;

Amendment to a Pending Application = all submissions to pending original applications, or pending supplements to approved applications, including responses to Information Request Letters;

Resubmission = a complete response to an action letter, or submission of an application that has been the subject of a withdrawal or a refusal to file action;

Presubmission = information submitted prior to the submission of a complete new application;

Annual Report = periodic reports for licensed biological products (for NDAs Form FDA-2252 should be used as required in 21 CFR 314.81 (b)(2));

Establishment Description Supplement = supplements to the information contained in the Establishment Description section (#15) for biological products;

Efficacy Supplement = submissions for such changes as a new indication or dosage regimen for an approved product, a comparative efficacy claim naming another product, or a significant alteration in the patient population; e.g., prescription to Over-The-Counter switch;

Labeling Supplement = all label change supplements required under 21 CFR 314.70 and 21 CFR 601.12 that do not qualify as efficacy supplements;

Chemistry, Manufacturing, and Controls Supplement = manufacturing change supplement submissions as provided in 21 CFR 314.70, 21 CFR 314.71, 21 CFR 314.72 and 21 CFR 601.12;

Other = any submission that does not fit in one of the other categories (e.g., Phase IV response). If this box is checked the type of submission can be explained in the **REASON FOR SUBMISSION** block.

Submission of Partial Application Letter date of agreement to partial submission should be provided. Also, provide copy of scheduled plan.

CBE "Supplement-Changes Being Effected" supplement submission for certain moderate changes for which distribution can occur when FDA receives the supplement as provided in 21 CFR 314.70 and 21 CFR 601.12.

CBE-30 "Supplement-Changes Being Effected in 30 Days" supplement submission for certain moderate changes for which FDA receives at least 30 days before the distribution of the product made using the change as provided in 21 CFR 314.70 and 21 CFR 601.12.

Prior Approval (PA) "Prior Approval Supplements" supplement submission for a major change for which distribution of the product made using the change cannot occur prior to FDA approval as provided in 21 CFR 314.70 and 21 CFR 601.12.

REASON FOR SUBMISSION This section should contain a brief explanation of the submission, e.g., "manufacturing change from roller bottle to cell factory" or "response to Information Request Letter of 1/9/97" or "Pediatric exclusivity determination request" or "to satisfy a subpart H postmarketing commitment".

NUMBER OF VOLUMES SUBMITTED Please enter the number of volumes, including and identifying electronic media, contained in the archival copy of this submission.

This application is
☐ Paper ☐ Paper and Electronic ☐ Electronic
Please check the appropriate box to indicate whether this submission contains only paper, both paper and electronic media, or only electronic media.

ESTABLISHMENT INFORMATION This section should include information on the locations of all manufacturing, packaging and control sites for both drug substance and drug product. If continuation sheets are used, please indicate where in the submission they may be found. For each site please include the name, address, telephone number, registration number (Central File Number), Drug Master File (DMF) number, and the name of a contact at the site. The manufacturing steps and/or type of testing (e.g. final dosage form, stability testing) conducted at the site should also be included. Please indicate whether the site is ready for inspection or, if not, when it will be ready. Please note that, when applicable, the complete establishment description is requested under item 15.

CROSS REFERENCES This section should contain a list of all License Applications, Investigational New Drug Applications (INDs), NDAs, Premarket Approval Applications (PMAs), Premarket Notifications (510(k)s), Investigational Device Exemptions (IDEs), Biological Master Files (BMFs) and DMFs that are referenced in the current application.

Items 1 through 20 on the reverse side of the form constitute a check list that should be used to indicate the types of information contained within a particular submission. Please check all that apply. The numbering of the items on the checklist is not intended to specify a particular order for the inclusion of those sections into the submission. The applicant may include sections in any order, but the location of those sections within the submission should be clearly indicated in the Index. It is therefore recommended that, particularly for large submissions, the Index immediately follows the Form FDA 356h and, if applicable, the User Fee Cover Sheet (Form FDA 3397).

The CFR references are provided for most items in order to indicate what type of information should be submitted in each section. For further information, the applicant may consult the guidance documents that are available from the Agency.

Signature The form must be signed and dated. Ordinarily only one person should sign the form, i.e., the applicant, or the applicant's attorney, agent, or other authorized official. However, if the person signing the application does not reside or have a place of business within the United States, the application should be countersigned by an attorney, agent, or other authorized official who resides or maintains a place of business within the United States.

ANNEXE 5 :CTA Assessment in Member State : Who assesses what?

Disclaimer:
The table below was complied by information submitted by member state competent authorities.
Whilst CTFG endeavor to ensure that the information is accurate and up to date some inaccuracies may occur.
If you have any matters for clarification in the table below regarding competent authority assessment please contact the relevant member state competent authority.

22 DECEMBER 2008

CTA ASSESSMENT IN MS : Who assesses what ?

	INFORMATION BEING ASSESSED*	AT		BE		DK		FI		FR		DE (PEI)		DE (Bfarm)		GR	
		CA	EC	CA	EC	CA	EC	CA	EC	CA	EC	CA	EC	CA	EC	CA	EC
1	**Subject related**																
1.1	Informed consent form	X	X		X	X	X	X	X		X		X		X		
1.2	Subject information leaflet	X	X		X	X	X	X	X		X		X		X		
1.3	Arrangements for recruitment of subjects	X	X		X		X	(X)	X		X		X		X		
2	**Protocol**											X	X	X	X		
2.1	CT design methodology - statistics	X	X		X	X	X	X			X	X	X	X	X		
2.2	Security of subjects (inclusion/exclusion criteria ; follow-up measures…)	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		
2.3	Choice of dose, posology	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		
2.4	Choice of comparator	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		
2.5	Need for a DSMB					X		X		X	X						
3	**IMP dossier**											X		X			
3.1	Quality part (including viral safety part)	X		X		X		X		X		X		X			
3.2	Non clinical part	X		X		X		X		X		X		X			
3.3	Clinical part	X		X		X		X		X	X	X	(X)	X	(X)		
3.4	Labelling	X1		X				X				X		X			
4	**Facilities & staff related**	X1					X	X	X		X		X		X		
5	**Finance / Insurance related**								X		X						
5.1	Provision for indemnity or compensation in the event of	X	X		X		X		X		X	(X)	X	(X)	X		

	injury or death attributable to the clinical trial																
5.2	Any insurance or indemnity to cover the liability of the sponsor or investigator	X	X		X		X		X		X	(X)	X	(X)	X		
5.3	Compensations to investigators	X	X		X		X	(X)	(X)	(X)			X		X		
5.4	Compensations to subjects	X	X		X		X		X		X		X		X		

CA : competent authority
EC : Ethics committee
(*) Further comments at the end of the document

CTA ASSESSMENT IN MS : Who assesses what ?

	INFORMATION BEING ASSESSED*	IT		IE		LU		NL		PT		ES		SE		UK	
		CA	EC	CA	EC	CA	EC	CA	EC	CA	EC	CA	EC	CA	EC	CA	EC
1	**Subject related**												X				X
1.1	Informed consent form		X	X	X	X	X		X		X		X	X	X		X
1.2	Subject information leaflet		X	X	X	X	X		X	(X)	X		X	X	X		X
1.3	Arrangements for recruitment of subjects		X		X	(X)	X		X		X		X		X		X
2	**Protocol**					X						(X)	X	X	X	X	X
2.1	CT design methodology - statistics		X	X	X	X	X		X	(X)	X	X	X	X	X	(X)	X
2.2	Security of subjects (inclusion/exclusion criteria ; follow-up measures…)	(X)	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
2.3	Choice of dose, posology	(X)	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X
2.4	Choice of comparator		X	X	X	X	X		X	(X)	X	X	X	X	X	(X)	X
2.5	Need for a DSMB			(X)	X	X	X		X	(X)	X	X	X	X	X	X	X
3	**IMP dossier**					X						X		X		X	
3.1	Quality part (including viral safety part)	(X)	X	X		X	(X)		X	X	(X)	X		X		X	
3.2	Non clinical part	(X)	X	X		X	(X)		X	X	(X)	X		X		X	
3.3	Clinical part	(X)	X	X		X	X	(X)	X	X	X	X		X	X	X	
3.4	Labelling		X	X		(X)			X	X		(X)		X		X	
4	**Facilities & staff related**		X	X		X	X				X		X		X	(X)	
5	**Finance / Insurance related**					X	X				X		X		X		X
5.1	Provision for indemnity or compensation in the event of injury or death attributable to the clinical trial		X		X	X	X		X	(X)	X		X		X		X
5.2	Any insurance or indemnity to cover the liability of the sponsor or investigator		X		X	X	X		X	(X)	X		X		X		X
5.3	Compensations to investigators		X		X	X	X		X		X		X		X		X
5.4	Compensations to subjects		X		X	(X)	X		X		X		X		X		X

CA : competent authority
EC : Ethics committee
(*) Further comments at the end of the document

CTA ASSESSMENT IN MS : Who assesses what ?

	INFORMATION BEING ASSESSED*	CY		CZ		EE		HU		LV		LT	
				CA	EC	CA	EC	CA	EC	CA	EC		
1	**Subject related**			X	X								
1.1	Informed consent form			X	X	X	X	(X)	X	X	X		
1.2	Subject information leaflet			X	X	X	X	X	X	X	X		
1.3	Arrangements for recruitment of subjects				X		X	(X)	X		X		
2	**Protocol**			X	X								
2.1	CT design methodology - statistics			X	X	X		X	X	X	X		
2.2	Security of subjects (inclusion/exclusion criteria ; follow-up measures…)			X	X	X		X	X	X	X		
2.3	Choice of dose, posology			X	X	X		X	X	X	X		
2.4	Choice of comparator			X	X	X		X	X	X	X		
2.5	Need for a DSMB			X	X	X		X	X	X	X		
3	**IMP dossier**			X	X			X					
3.1	Quality part (including viral safety part)			X		X		X		X			
3.2	Non clinical part			X		X		X		X			
3.3	Clinical part			X		X		X		X			
3.4	Labelling			(X)		X		X		X			
4	**Facilities & staff related**			(X)	X	X	X	(X)	X				
5	**Finance / Insurance related**			(X)	X	X	X						
5.1	Provision for indemnity or compensation in the event of injury or death attributable to the clinical trial				X	X	X	(X)	X	X	X		
5.2	Any insurance or indemnity to cover the liability of the sponsor or investigator				X	X	X	(X)	X	X	X		
5.3	Compensations to investigators				X		X	(X)	X				
5.4	Compensations to subjects				X		X	(X)	X	X	X		

CA : competent authority
EC : Ethics committee
(*) Further comments at the end of the document

CTA ASSESSMENT IN MS : Who assesses what ?

	INFORMATION BEING ASSESSED*	MT		PL		SK		SI		NO		IS	
		CA	EC	CA	EC	CA	EC	CA	EC	CA	EC	CA	EC
1	**Subject related**												
1.1	Informed consent form			X	X			X				X	X
1.2	Subject information leaflet			X	X			X				X	X
1.3	Arrangements for recruitment of subjects				X							X	X
2	**Protocol**	X											
2.1	CT design methodology - statistics	X		X	X			X				X	X
2.2	Security of subjects (inclusion/exclusion criteria ; follow-up measures…)	X		X	X			X				X	X
2.3	Choice of dose, posology	X		X	X			X				X	X
2.4	Choice of comparator	X		X	X			X				X	X
2.5	Need for a DSMB	X		X	X								X
3	**IMP dossier**												
3.1	Quality part (including viral safety part)	X		X	X			X				X	
3.2	Non clinical part	X		X	X			X				X	
3.3	Clinical part	X		X	X			X				X	
3.4	Labelling	X		X				X				X	
4	**Facilities & staff related**	X			X								
5	**Finance / Insurance related**												
5.1	Provision for indemnity or compensation in the event of injury or death attributable to the clinical trial			X	X							(X)	X
5.2	Any insurance or indemnity to cover the liability of the sponsor or investigator			X	X			(X)					X
5.3	Compensations to investigators			X	X								X
5.4	Compensations to subjects			X	X								X

CA : competent authority
EC : Ethics committee
() Further comments at the end of the document

Further comments

AT: Labelling (3.4) and Facilities and staff (4) are assessed by the Inspection unit of the CA

FI: Ethical and scientific assessments are overlapping. There is no legal or other obstacle for EC or CA to comment any aspect of the trial. For example, when assessing paediatric clinical trials, at least one member of the EC is an expert in paediatrics. She or he often comments also the protocol.

The answers given are thus not exclusive but merely describe the present practice.

Assessment of compensation to investigators is not mentioned in Finnish law as a duty of EC or CA. However, EC and CA have commented it, when it may have had inappropriate effect on recruitment.

FR:
2.: protocol is assessed by both EC and AC ; Afssaps is mainly responsible for insuring the safety of participants in the trial and the quality/and safety of the IMP. Statistical and methodology/design is, among others, a specific mission of ECs.
5.3. Compensations to investigators are assessed by a French competent authority which is not Afssaps.

DE (PEI and Bfarm):
3.3 quality, preclinical parts may be discussed by Ethics Committees as part of the IB clinical documentation is often presented to the Ethics Committees outside of an IMPD; when presented within the IMPD it is assessed also by the Ethics Committees
5.1/5.2 insurances are in the responsibility of the Paul-Ehrlich Institute only in the case of xenogenic cell therapeutics, all other insurances are in the responsibility of the Ethics Committees

IT: The Security of subjects (2.2) , Choice of dose, posology (2.3) Quality part (3.1) non clinical (3.2) and clinical(3.3) aspects are assessed by the CA only for phase I trials, cell/gene therapies and OGM medicinals.

LU: The CA requires on request only the information on arrangements of recruitment of subjects and compensations to subjects. Examples of the label are requested in French or German.
The EC assesses parts of the IMP dossier (quality part and non clinical part) through the Investigator's Brochure.

NL: The CA within the Netherlands only perform a very marginal assessment of the clinical trial, involving only a check of the Clinical trial Module of the Eudravigilance

database for suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs) and a check of EudraCT database on inspections. The assessment of the complete research file/dossier (including IB and IMPD) is done by accredited ECs.

PT: All items of "1-Subject related" and "2-Protocol" information marked both for the EC and by the CA, are assessed in different perspectives, which avoid overlapping.
EC assessment encompasses the overall scientific value and related ethical assessment whilst CA assessment is focused in the safety of the IMP use in the proposed trial.
Therefore brackets were added to differentiate information which is not the focus of the assessment, although taken into consideration/referred to for that purpose.
Non clinical and clinical parts are generally reviewed by EC as part of the IB, although if deemed necessary the IMPD may be requested by the EC.
Indemnity/insurance matters (section 5.1/5.2), CA has responsibility for its consideration (to enable checking that related legal aspects are covered) in accordance with National CT legislation.
Please note that Portuguese Central EC has been consulted for the purpose of their information/column.

ES: National legislation does not differentiate the aspects to be assessed by the CA or the EC for those documents such as protocol to be received by both of them.
The CA often accepts the EC opinion without further protocol assessment for those CT referring to the use of medicinal products authorised in the UE (In Spain the favourable EC opinion is a pre-requisite for the authorisation by the AEMPS of the CT. In parenthesis are aspects which are sometimes but not systematically assessed; for example sample size is assessed in some bioequivalence clinical trials which are known to be intended to support the application for marketing authorisation of a generic, and in order to avoid inappropriate trials in healthy voluntaries.
Compliance with labelling requirements of GMP annex 13 is a mandatory requirement in national legislation.

UK: When assessing the CT design methodology, the competent authority does not assess the statistical basis of the trial or its potential to lead to a successful marketing authorisation application, but rather the safety of the trial.
When considering the comparator, the competent authority considers the safety of the comparator whereas the ethics committee may consider whether this is the most suitable comparator.
Whilst the ethics committees in the UK make their considerations in different ways, in general they will consider the information indicated to a greater or lesser degree.
The competent authority assesses the facilities and staff related to the trial at inspection rather than at the trial authorisation stage.

CZ: Labelling (3.4) – the requirements on the labelling are given by the Czech legislation. Should the sponsor intend to implement any deviation, this would be assessed on a case-by-case basis.

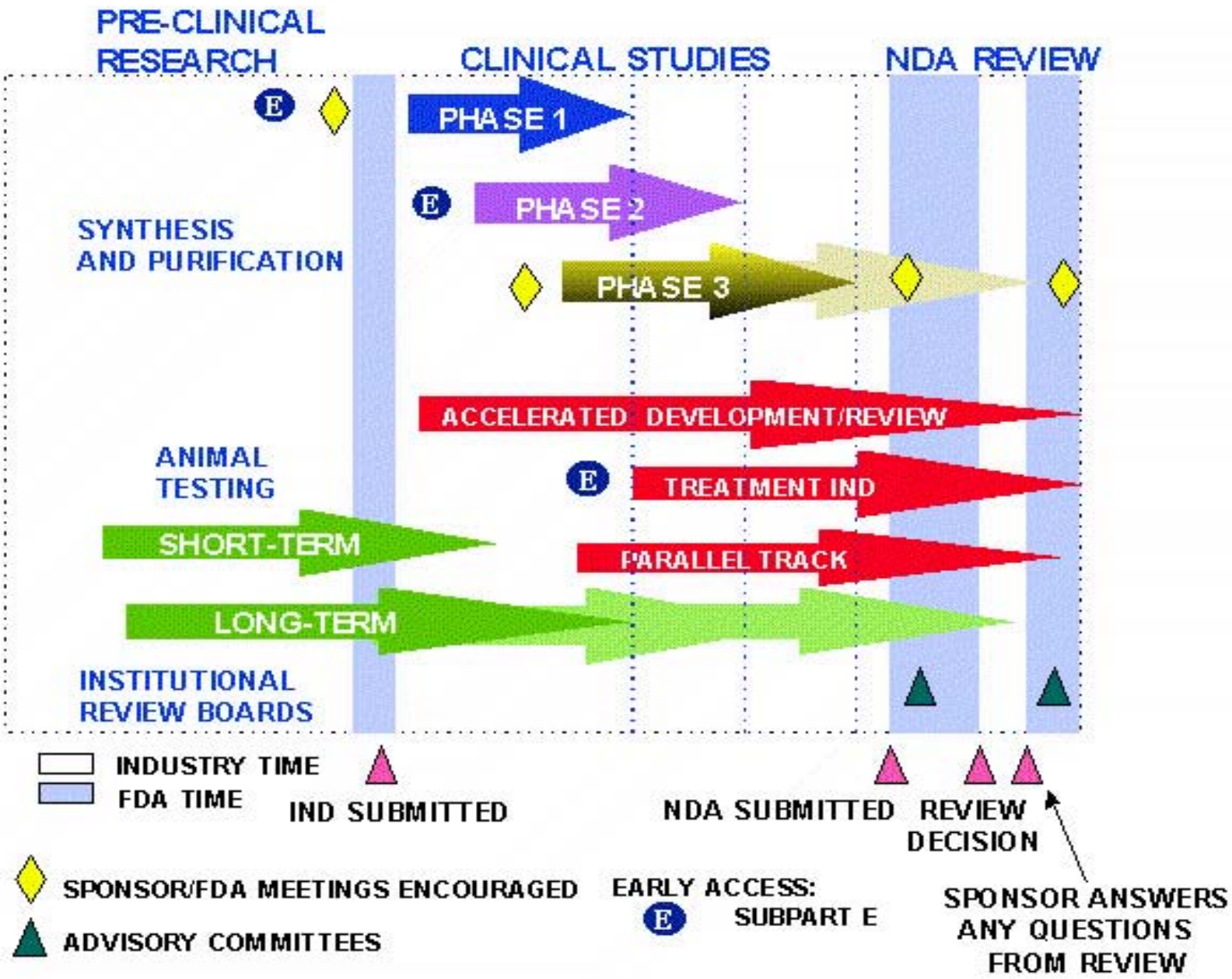
Facilities & staff related (4) – the Agency does not comment on the particular facilities and investigators that should take part in the trial. However, should there be concerns about the type of the facilities (e.g. in-patient vs out-patient facilities i.e. need for hospitalisation); these could also be raised by the Agency.
Finance/ Insurance (5)– Finance/ Insurance related matters are assessed by the Agency only as part of the PIF/ICF review process /i.e. it is checked whether the subjects are informed of any incentives/ expenses (related to the participation) and of the fact that the subjects are insured for participation in a clinical trial. Insurance certificates are not required.

EE: EC evaluates only short overview of the protocol.

HU: In cases signed with * the Hungarian competent authority only verifies if the documents are present, because sponsors are allowed to communicate with EC only via NIP.
Preclinical parts and clinical part discussed by Ethics Committees as part of the IB.

SI: Clarification of point 5.2.: insurance of the sponsor is required.

ANNEXE 6: Développement d'un nouveau médicament aux Etats-Unis: de la recherche à l'évaluation du NDA


PRE-CLINICAL RESEARCH
CLINICAL STUDIES
NDA REVIEW
E
PHASE 1
E
PHASE 2
SYNTHESIS AND PURIFICATION
PHASE 3
ACCELERATED DEVELOPMENT/REVIEW
ANIMAL TESTING
E
TREATMENT IND
SHORT-TERM
PARALLEL TRACK
LONG-TERM
INSTITUTIONAL REVIEW BOARDS
INDUSTRY TIME
FDA TIME
IND SUBMITTED
NDA SUBMITTED
REVIEW DECISION
SPONSOR/FDA MEETINGS ENCOURAGED
ADVISORY COMMITTEES
EARLY ACCESS:
E SUBPART E
SPONSOR ANSWERS ANY QUESTIONS FROM REVIEW

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 5 juillet 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Aude RAYNEAU

Sujet : Comparaison de la Réglementation Européenne et Américaine pour l'enregistrement et le maintien d'une Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament (hors génériques, homéopathie, médicaments orphelins, médicaments biologiques)

Jury :

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur : M. Philippe MAINCENT, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Mme Colette ZINUTTI, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy
Mme Bénédicte CHAUVIN, Docteur en Pharmacie
Mr Luc FERRARI, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Vu,
Nancy, le 14 Juin 2010

Le Président du Jury et Directeur de Thèse

M. Philippe MAINCENT

Vu et approuvé,
Nancy, le 14 juin 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Francine PAULUS

p.o. Francine KEDZIEREWICZ
Vice-doyen

Vu,
Nancy, le 28.06.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Claudette ATKINSON

N° d'enregistrement : 3344

N° d'identification :

TITRE

Comparaison de la Réglementation Européenne et Américaine pour l'enregistrement et le maintien d'une Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament

(hors génériques, homéopathie, médicaments orphelins, médicaments biologiques)

Thèse soutenue le 5 juillet 2010

Par Aude RAYNEAU

RESUME :

La mise sur le marché d'un médicament aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis est réglementée. Des Autorités de santé dans chacune de ces deux régions sont chargées de délivrer aux laboratoires pharmaceutiques cette autorisation après s'être assurées de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du nouveau médicament proposé. Elles conservent cette obligation de surveillance du produit après l'obtention par le laboratoire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et durant toute la vie du médicament.

Mais qui sont ces Autorités de santé en Europe et aux Etats-Unis ? Comment un médicament est-il enregistré dans ces deux zones ? Comment la maintenance de l'Autorisation de Mise sur le Marché du médicament y-est-elle réalisée ? Y-a-t-il des différences et des similitudes entre l'Europe et les Etats-Unis ? Ce travail a pour but de répondre à ces différentes questions.

La première partie de cette thèse présente les Autorités de santé américaines et européennes, en évoquant l'historique de leur formation liée à l'évolution de la réglementation des médicaments. La deuxième partie est consacrée à l'étude de l'enregistrement d'un nouveau médicament. Enfin, la troisième partie est axée sur la maintenance de l'AMM dans les deux zones.

MOTS CLES : Autorisation de Mise sur le Marché – Food and Drug Administration – European Medicines Agency – Législation pharmaceutique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Philippe MAINCENT	**Pharmacie Galénique**	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☒ **Thème** 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament
4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie
6 – Pratique professionnelle