



HAL
open science

Développement, enregistrement, suivi et maintien des autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments à usage humain au sein de l'Union Européenne

Marie-Lauren Antoine

► **To cite this version:**

Marie-Lauren Antoine. Développement, enregistrement, suivi et maintien des autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments à usage humain au sein de l'Union Européenne. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297897

HAL Id: hal-03297897

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297897v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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.



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-thesesexercice-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 DE LORRAINE
2019

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 2 Mai 2019, sur un sujet dédié à :

**DÉVELOPPEMENT, ENREGISTREMENT, SUIVI ET MAINTIEN DES
AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM) DES
MÉDICAMENTS A USAGE HUMAIN AU SEIN DE L'UNION
EUROPÉENNE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Marie-Lauren ANTOINE**

née le 09 Avril 1990 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président : M. Philippe Maincent, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges : M. Igor Clarot, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy
M. Thierry Souchon, Pharmacien Responsable, Laboratoire Allergan France
Mme Caroline Berteau, PhD Student, Université de Leeds

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2018-2019

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référent dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Dominique DECOLIN

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain MARSURA
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)Section
CNU*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

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

Aux membres du jury

Monsieur Philippe Maincent

Professeur de Pharmacie Galénique – Faculté de Pharmacie de Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et vous être rendu disponible. Que vous trouviez dans ce travail l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur Igor Clarot

Professeur de Chimie Analytique – Faculté de Pharmacie de Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la co-direction de cette thèse et avoir participé à la relecture de ce travail, malgré l'éloignement et les occupations qui sont les vôtres. Pour votre soutien et votre aide dans les démarches ayant contribué à son aboutissement. Que vous trouviez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur Thierry Souchon

Directeur Affaires Réglementaires et Pharmacien Responsable – Allergan France Paris

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Pour m'avoir apporté ses précieux conseils et son expertise dans le domaine des Affaires Réglementaires. Pour m'avoir fait confiance et intégré dans son équipe depuis maintenant plus de 3 ans et participé chaque jour à mon évolution.

Madame Caroline Berteau

PhD Student à l'Université de Leeds

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie des membres de ce jury et m'avoir apporté tout son soutien depuis nos premiers pas dans l'industrie pharmaceutique.

A ma famille

Mes parents, Didier et Anne-Françoise

Qui m'ont épaulé, soutenu et encouragé tout au long de mes études. Que ce travail vous rende fiers et mette un point d'honneur à ces années de dur labeur ! Soyez assurés de ma reconnaissance éternelle et de tout mon amour.

Mes deux frères, Sébastien et Aymeric

Pour votre soutien et tous les heureux moments passés à vos côtés. Malgré l'éloignement vous avez toujours su rester présents pour votre sœur. Avec tout mon amour.

Mes grands-parents, Paul et Françoise

Qui m'ont soutenu et encouragé durant mes études. Avec toute ma gratitude et toute mon affection.

A mes amis

Adeline et Mathilde

Qui m'ont accompagnée sur les bancs de la faculté de Pharmacie. Merci pour votre bonne humeur, et votre soutien constant et sans faille durant ces 4 années communes. Notre complicité a été essentielle dans les moments de joie comme dans les moments difficiles. Une belle amitié s'est construite et perdure à présent malgré les chemins différents que nous avons empruntés. Plein de beaux et bons moments vécus à vos côtés et qui resteront gravés dans nos mémoires.

Aurélie

Une de mes plus belles rencontres chez Allergan. Tant de points communs qui nous ont rapprochés et une amitié sincère qui s'est dessinée peu à peu. Tu as été un réel soutien au quotidien et ton départ a été un déchirement mais le meilleur est à venir. La thèse en 2019 c'est pour nous !

Maxime

Merci pour ton soutien et tes encouragements dans cette dernière ligne droite.

Cécile et Henri

Mes deux anciens collègues apprentis et amis. Une belle rencontre durant cette année de master des plus atypiques. Notre soutien mutuel a été nécessaire au cours de cette année difficile qui a abouti à ce que nous sommes aujourd'hui.

A mes collègues de travail au sein d'Allergan France

Et plus particulièrement, au sein de l'équipe Réglementaire, **Laurence Champion-Liska** et **Emmanuelle Nicon**, qui m'ont accompagnée depuis mes premiers pas dans la vie professionnelle, qui m'ont fait grandir et évoluer, et qui m'ont apporté un grand soutien tout au long de cette thèse. Merci également à **Josy Théodore** ma voisine, collègue et amie, **Sylvie Leclere** avec qui je partage le bureau et mon quotidien, ainsi que toute l'**équipe SPC** (**Anne, Isabelle, Karine, Claire, Tiana, Nabila**) avec qui je travaille depuis mon arrivée et mes débuts chez Allergan.

Table des matières

Liste des figures	1
Liste des tableaux	1
Annexes	1
Liste des abréviations	2
Introduction	1
Partie I : Présentation et contenu du dossier de demande d'AMM d'un médicament à usage humain en Europe.....	3
1 Les phases de développement du médicament	3
1.1 Recherche	4
1.2 Développement pré-clinique.....	4
1.3 Développement clinique	6
1.3.1 Cadre réglementaire	6
1.3.2 Phases de déroulement d'un essai clinique : Phases I à III	7
1.4 Mise sur le marché et commercialisation	8
1.5 Surveillance post-commercialisation et pharmacovigilance	10
2 Présentation du dossier d'AMM.....	12
2.1 Origine du CTD (Common Technical Document) : l'ICH.....	12
2.2 Constitution d'un CTD : EU-CTD	13
2.3 Une nouveauté l'e-CTD.....	15
3 Les autorités de santé en Europe : rôle et organisation	16
3.1 L'Agence Européenne du Médicament (EMA).....	16
3.1.1 Création et organisation	16
3.1.2 Rôle	18
3.2 Les Agences Nationales.....	18
4 Enregistrement des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)	19
4.1 Cadre réglementaire.....	19
4.2 Procédures	20
4.2.1 La Procédure Centralisée (PC).....	20
4.2.2 La Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP).....	22
4.2.3 La Procédure Décentralisée (DCP)	24
4.2.4 Procédure de « <i>repeat use</i> » ou « nouvelle vague »	26
4.2.5 « <i>Duplicate dossier</i> ».....	28

4.2.6	La Procédure Nationale (PN)	28
4.2.7	Comparaison des différentes procédures.....	29
5	L'AMM	31
5.1	Critères d'octroi.....	31
5.2	Différents types d'AMM	31
5.2.1	L'AMM standard ou « normale »	31
5.2.2	L'AMM accélérée	32
5.2.3	L'AMM conditionnelle	32
5.2.4	L'AMM sous circonstances exceptionnelles.....	33
5.2.5	Cas particuliers : dérogations à l'AMM.....	33
5.3	Classification des médicaments.....	41
5.3.1	Médicament soumis à prescription médicale	42
5.3.2	Médicament non soumis à prescription médicale	43
5.4	Droits conférés par l'AMM	44
5.5	Abrogation, suspension, retrait d'AMM.....	44
5.6	Caducité.....	46
6	Maintien des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)	46
6.1	Cadre réglementaire.....	46
6.1.1	Bases légales	46
6.1.2	Réglementation spécifique aux variations.....	47
6.2	Les différents types de modifications ⁽⁵⁶⁾ ⁽⁵⁷⁾	47
6.2.1	Les modifications mineures (type IA et IB) et majeures (type II)	47
6.2.2	Cas particuliers ⁽²⁶⁾	50
6.2.3	Les extensions	52
6.2.4	Les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité	53
6.2.5	Modifications non visées par le règlement.....	54
6.3	Les différents types de changements	54
6.3.1	Changements qualitatifs : les variations pharmaceutiques.....	54
6.3.2	Variations cliniques.....	59
6.3.3	Variations administratives.....	64
7	Renouvellement d'AMM.....	64
7.1	Procédure de renouvellement d'une AMM	64
7.2	Elaboration du dossier de renouvellement illimité d'AMM : cas d'un produit enregistré en procédure nationale	64

7.2.1	Préparation et constitution du dossier	64
7.2.2	Dépôt et actions à mener après le dépôt	66
8	Modalités de soumission des dossiers aux autorités.....	66
8.1	Soumission électronique.....	66
8.2	Les bases de données réglementaires	68
Partie II : Exemple de l'enregistrement et du maintien de l'AMM d'un produit.....		69
1	Présentation du produit.....	69
1.1	Description et composition.....	69
1.1.1	La toxine botulinique	69
1.1.2	Dosage.....	70
1.2	Forme pharmaceutique et modalités d'administration	71
1.3	Indications	71
2	Enregistrement, entretien et maintien de l'AMM.....	73
2.1	Enregistrement.....	73
2.2	Entretien et maintien de l'AMM	73
2.2.1	Variations	73
2.2.2	Renouvellement de l'AMM en procédure nationale (France)	96
2.2.3	Plan de Gestion des Risques (PGR).....	96
2.3	Commercialisation : modalités de prise en charge et remboursement	99
2.3.1	Financement par le Groupe Homogène de Séjour (GHS) – Etablissements MCO 102	
2.3.2	Financement par la Dotation Modulée à l'Activité (DMA) – Etablissements SSR 103	
Conclusion.....		105
Bibliographie.....		107
3	Annexes	114

Liste des figures

Figure 1 : Les différentes étapes de développement d'un médicament	3
Figure 2: Structure du format CTD	14
Figure 3: Structure et organisation de l'EMA.....	17
Figure 4 : Calendrier dans le cadre d'une PC.....	22
Figure 5 : Calendrier dans le cadre d'une MRP	24
Figure 6 : Calendrier dans le cadre d'une DCP	26
Figure 7 : Demandes d'admissibilité au programme PRIME (26/07/2018)	35
Figure 8 : Délais pour les demandes de modification de type IA	48
Figure 9: Délais pour les demandes de modification de type IB	49
Figure 10 : Délais pour les demandes de modification de type II.....	50

Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison des différentes procédures d'enregistrement d'un médicament à usage humain en Europe	30
Tableau 2 : Liste des spécialités pharmaceutiques faisant actuellement l'objet d'une RTU en France (Avril 2019).....	41
Tableau 3 : Valeur du SMR de la spécialité BOTOX®	100
Tableau 4 : Valeur de l'ASMR de la spécialité BOTOX®	101
Tableau 5 : Mode de financement selon le champ d'activité de l'établissement de santé	104

Annexes

Annexe 1 : Correlation Table

Annexe 2 : Logigramme définissant le typage des variations

Annexe 3: Modalités de soumission des échantillons

Annexe 4 : Formulaire ANSM de soumission électronique (e-CTD ou NeeS)

Liste des abbreviations

ACO : Addendum to the Clinical Overview

AEC : Autorisation d'Essais Cliniques

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

AQ : Assurance Qualité

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BSE : Bovine Spongiform Encephalopathies

CAT : Committee for Advanced Therapies*

CBPA : Cell Based Potency Assay

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CCDS : Company Core Data Sheet

CCM : Code Communautaire du Médicament

CCSI : Company Core Safety Information

CE : Commission Européenne

CEP : Certificate of European Pharmacopeia

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CESP : Common European Submission Platform

CGI : Code Général des Impôts

CHMP : Committee for Human Medicinal Products

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CMC : Chemistry Manufacturing Control

CMDh : Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – human

CMS : Concerned Member State

CSP : Code de la Santé Publique

CTD : Common Technical Document

CV : Curriculum Vitae

CVMP : Committee for Veterinary Medicinal Products

DCP : Decentralised Procedure

DCST : Direction des Créances Spéciales du Trésor

DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins

DMA : Dotation Modulée à l'Activité

DMF : Drug Master File

DMI : Demande de Modifications de l'Information

DPP : Dossier Permanent du Plasma

DPAV : Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinal

e-CTD : electronic-Common Technical Document

EEE : Espace Economique Européen

EM : Etat Membre

EMA : European Medicines Agency

EU-NeS : European Union- Non e-CTD electronic Submission

FIT : Fiche d'Information Thérapeutique

FVAR : Final Variation Assessment Report

GEU : Grossesse Extra-Utérine

GHS : Groupe Homogène de Séjour

GHM : Groupe Homogène de Malades

GLU : Global Labeling Update

GMP : Good Manufacturing Practices

GRA : Global Regulatory Affairs

HAS : Haute Autorité de Santé

HAVI : Hyperactivité Vésicale Idiopathique

HDN : Hyperactivité Détrusorienne Neurologique

HMPC : Herbal Medicinal Products Committee

IFAQ : Incitation Financière à la Qualité

IMC : Infirmité Motrice Cérébrale

MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique

MIG : Mission d'Intérêt Général

MO : Molécules Onéreuses

MRP : Mutual Recognition Procedure

OTC : Over The Counter

PAES : Post-Authorisation Efficacy Study

PASS : Post-Authorisation Safety Study

PBRER : Periodic Benefit-Risk Evaluation Report

PDCO: Pediatric Committee

PGR : Plan de Gestion des Risques

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSUR : Periodic Safety Update Report

PSUSA : PSUR Single Assessment

PTS : Plateaux Techniques Spécialisés

PV : Pharmacovigilance

PVAR : Preliminary Variation Assessment Report

QOS : Quality Overall Summary

R&D : Recherche et Développement

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RMS : Risk Management System

RMS : Reference Member State

sPSMF : summary of Pharmacovigilance System Master File

SE : Sécurité Environnement

SEP : Sclérose En Plaques

SSR : Soins de Suite et Réadaptation

TSE : Transmissible Spongiform Encephalopathies

Introduction

Le médicament est défini comme suit à l'Article L.5111-1 du Code de la Santé Publique :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament »⁽¹⁾.

Il s'agit d'une transposition de la définition du médicament présente à l'Article premier de la directive 2001/83/CE instituant un Code Communautaire relatif aux Médicaments à usage humain (CCM), modifiée par la directive 2004/27/CE. La dernière modification de cette définition date de 2007, avec l'entrée en vigueur de l'Article 3 de la loi n°2007-248⁽²⁾.

La régulation de la mise sur le marché de médicaments s'est considérablement accentuée dans tous les pays industrialisés, à la suite d'accidents graves provoqués par des médicaments insuffisamment testés (Scherer, 2000)⁽³⁾. Avant toute commercialisation, une spécialité pharmaceutique doit obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)⁽²⁾.

Autrefois simplement appelés à démontrer l'innocuité de leur(s) produit(s) pour obtenir une AMM, les laboratoires doivent à présent prouver, par la réalisation d'essais cliniques menés dans des conditions bien définies, l'efficacité et la sécurité de leur(s) produit(s), comparé(s) à un placebo ou à un médicament de référence.

En France, l'obtention d'une AMM préalablement à la commercialisation d'un médicament est obligatoire depuis la loi du 11 septembre 1941 instituant le « visa des spécialités pharmaceutiques ». L'AMM a été décrite pour la première fois au niveau européen dans la Directive 65/65/CEE, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, et transposée en droit français dans le Code de la Santé Publique (CSP) par ordonnance du 23 septembre 1967. Ce texte a subi régulièrement des modifications mais est resté en vigueur

jusqu'en 2001, année de révision complète et de création du Code Communautaire du Médicament⁽²⁾.

Le médicament est un bien de consommation particulier : il s'agit avant tout d'un produit de santé, qui procure des bénéfices thérapeutiques mais qui, s'il est mal utilisé peut s'avérer dangereux. Les scandales sanitaires de ces dernières années ont contribué à encadrer les pratiques, et à faire évoluer de manière de plus en plus stricte la réglementation autour du médicament pour veiller ainsi à sa sécurité d'emploi et à son bon usage par les patients.

L'objectif de ce travail est de présenter le contenu du dossier d'AMM d'un médicament enregistré en Europe, d'exposer le cadre réglementaire, de rappeler les particularités et les conditions d'obtention de l'AMM. Il présentera également les moyens dont disposent les laboratoires pharmaceutiques pour veiller au maintien des AMM obtenues et ainsi poursuivre la commercialisation de leurs produits tout en favorisant le bon usage et la sécurité des patients dans la prise en charge thérapeutique.

La première partie de ce travail rappellera tout d'abord quelques principes généraux relatifs au médicament et à la constitution du dossier d'AMM d'un médicament à usage humain. La seconde partie constituera une illustration par un exemple concret de l'enregistrement et du maintien d'un produit enregistré en procédure nationale dans le portefeuille d'un laboratoire pharmaceutique.

Partie I : Présentation et contenu du dossier de demande d'AMM d'un médicament à usage humain en Europe

1 Les phases de développement du médicament

L'élaboration et le développement d'un nouveau médicament est un processus long (plus de dix ans de travail) et très coûteux (de 800 millions à plus de 2 milliards d'euros) qui dépend du type de molécule (chimique ou biologique), d'innovation (forme galénique, procédés de fabrication, développement générique...) et du champ thérapeutique ciblé (domaine thérapeutique déjà couvert, « *first-in-class* », pathologies orphelines...).

Ce développement s'inscrit dans un processus de sélection très strict, avec des tests effectués sur 10 000, 50 000 voire 100 000 substances différentes, avant qu'une seule puisse être commercialisée avec succès ^{(2) (4)}.

Il se compose de différentes étapes, qui vont de la phase de Recherche au Développement pré-clinique et clinique, à l'Autorisation de Mise sur le Marché, à la production pour aboutir à la commercialisation du produit (Figure 1). Une fois le produit sur le marché, il fait l'objet d'une surveillance étroite qui va permettre d'élargir les connaissances sur le produit, et mieux situer le produit par rapport aux substances comparables, de surveiller les effets indésirables, de développer la pharmacovigilance, de mettre en place les mesures nécessaires permettant l'évaluation du rapport bénéfice/risque, de mener des études post-marché.

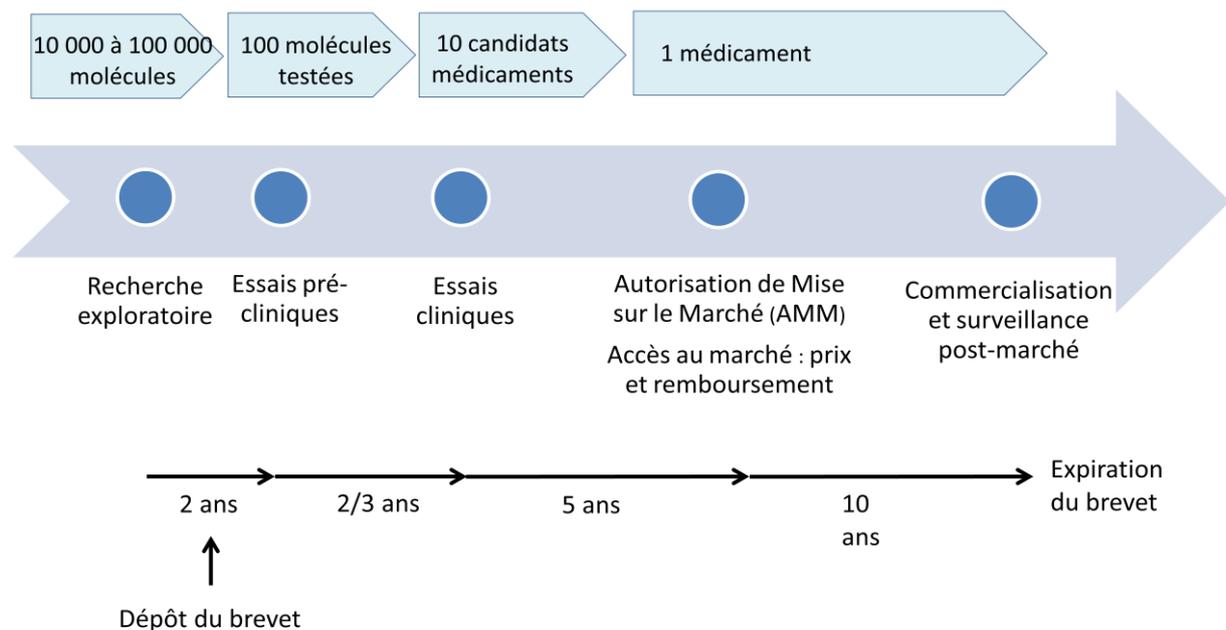


Figure 1 : Les différentes étapes de développement d'un médicament

1.1 Recherche

Les axes de recherche des entreprises sont décidés en fonction :

- des avancées de la recherche fondamentale menée dans les laboratoires d'universités, les hôpitaux, ou les entreprises. La recherche fondamentale permet de diriger plus précisément la recherche appliquée dans la fabrication de molécules actives potentiellement intéressantes. Elle consiste en la recherche de la compréhension du fonctionnement normal mais aussi pathologique de l'organisme. Elle permet donc de placer les bases essentielles des maladies et de déterminer les objectifs à atteindre pour améliorer l'état pathologique⁽⁵⁾ ;
- de l'étude des besoins médicaux exprimés ;
- de la stratégie de l'entreprise⁽⁶⁾.

Au stade très précoce, le travail de recherche se concentre sur la découverte de nouvelles molécules actives qui pourraient avoir une utilité contre une maladie spécifique. Ces molécules peuvent être obtenues par des moyens différents :

- par isolement d'une molécule naturelle issue de végétaux, d'animaux, de minéraux ;
- par synthèse chimique de molécules dérivées de substances que l'on connaît et dont on suppose les propriétés thérapeutiques, ou de substances inconnues mais qui possèdent une structure potentiellement intéressante, la copie améliorée et l'analogie de structure d'une molécule, l'analyse d'effets indésirables ou toxiques, la chimie combinatoire, ou encore la modélisation moléculaire.

Ces recherches permettent d'identifier des centaines, voire des milliers de molécules, dont l'utilité pourrait être intéressante. Elles devront ensuite être testées une à une afin d'en sélectionner certaines, c'est l'étape de « *screening* » par criblage ou tamisage. Les tests successifs réalisés sur ces substances sont de plus en plus fins, et de plus en plus spécifiques des propriétés recherchées⁽⁵⁾. Seules les molécules ayant un intérêt thérapeutique potentiel (une centaine de molécules environ) seront conservées et pourront continuer à être étudiées. C'est à cette étape que les premiers brevets pourront être déposés afin de protéger la molécule⁽²⁾.

Il existe également des recherches qui visent à améliorer la forme galénique des médicaments (excipients, nanoparticules, implants, ...). De plus, des thérapies peuvent être issues non pas de molécules mais de gènes ou de cellules médicaments (thérapie génique et cellulaire)⁽⁵⁾.

1.2 Développement pré-clinique

Le développement pré-clinique définit tous les essais effectués *in vitro* ou chez l'animal. Ils permettent de comprendre le mode d'action du médicament et de tester l'efficacité et la toxicité des molécules afin de sélectionner celles qui pourront être utilisées chez l'Homme. Ces essais sont un pré-requis obligatoire avant toute administration chez l'Homme.

Des études pharmacologiques sont nécessaires pour déterminer la structure de la molécule et ses effets sur l'organisme. On déterminera notamment l'effet principal, le mécanisme d'action. On recherche d'éventuels effets secondaires ainsi que les doses auxquelles on retrouve les effets thérapeutiques ou secondaires. Ces études permettent d'établir avec précision l'efficacité de la molécule.

On effectue également des études pharmacocinétiques, pour déterminer les effets de l'organisme sur la molécule. On étudie ainsi la libération, l'absorption, la distribution, le métabolisme du médicament permettant d'identifier les métabolites (actifs ou non) qui en sont issus, et enfin l'élimination.

Les conditions de sécurité sont quant à elles déterminées par des études toxicologiques. Les études de toxicologie aiguë permettent grâce à une administration unique de déterminer 3 paramètres importants :

- la DL_{50} (Dose Létale 50) : dose à laquelle 50 % des animaux sont tués ;
- la NOEL (No Observable Effect Level) : dose pour laquelle aucun effet ni pharmacologique ni secondaire n'est observé ;
- la NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) : dose pour laquelle aucun effet secondaire n'est observé.

Des études de toxicologie subaiguë et chronique sont réalisées suite à l'administration de plusieurs doses du produit chez au moins une espèce rongeur et non rongeur. Elles permettent de déterminer les posologies tolérées au long cours sans effet indésirable, de mettre en évidence les modifications anatomopathologiques consécutives aux administrations répétées et les mécanismes de cette toxicité. La durée de ces études dépend de la durée de traitement chez l'Homme : des études de 14 jours chez l'animal pour un traitement de 1 à 3 doses par jour chez l'Homme, à des études de 6 mois pour un traitement supérieur à 30 jours chez l'Homme.

Enfin, les études toxicologiques permettent de mettre en évidence les effets secondaires possibles génotoxiques, mutagènes, cancérogènes, les effets sur la reproduction (pour évaluer le potentiel tératogène de la molécule), et la tolérance locale (cutanée, oculaire).

Toutes ces études permettent de préciser la posologie utilisée chez l'Homme (les doses obtenues sur les animaux sont converties en doses pour l'Homme), la voie d'administration, et d'optimiser la forme galénique pour assurer la meilleure stabilité possible pour la molécule active.

Les essais sur l'Homme ne commencent que si tous les tests effectués ont donné des résultats satisfaisants. Si la molécule s'avère trop toxique chez l'animal, son développement sera arrêté à ce stade.

1.3 Développement clinique

Le développement clinique est la phase ultime du développement de la molécule. C'est à l'issue de ces études que le médicament obtiendra ou non son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

1.3.1 Cadre réglementaire

La réalisation des études cliniques s'opère selon un cadre réglementaire précis et bien défini tant au niveau européen que national. Ce cadre réglementaire s'appuie notamment sur les textes fondamentaux suivants :

- la Déclaration d'Helsinki de 1964 ;
- la Directive 2001/20/CE relative à l'application de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ;
- la loi n°2004-806 relative à la politique de santé publique venue modifier la loi n°88-1138 ou Loi Huriet-Sérusclat relative à la protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales ;
- la loi n° 2012-300 relative aux recherches impliquant la personne humaine, ou Loi Jardé, qui crée un cadre juridique commun pour tous les types de recherche sur l'être humain, interventionnels ou non. Cette loi entrera en vigueur en France dans le cadre de l'application du nouveau règlement UE n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments et publié au JOUE le 27 mai 2014.

Préalablement au dépôt du dossier de demande d'autorisation, les promoteurs devront obtenir un numéro d'enregistrement de la recherche dans la base de données européenne des essais cliniques de médicaments à usage humain établie par l'EMA. Ce numéro, dénommé « numéro EudraCT », est destiné à identifier chaque recherche biomédicale conduite dans un ou plusieurs lieux de recherches situés sur le territoire de la Communauté Européenne (CE). Il s'agit d'un identifiant unique qui doit être inclus dans toutes les demandes d'Autorisation d'Essais Cliniques (AEC) effectuées dans la Communauté Européenne.

Une AEC est soumise à deux instances nationales afin d'expliquer le but et le protocole de la recherche :

- une autorité compétente en matière de médicament, l'ANSM pour la France. L'ANSM délivre une AEC dans un délai de 60 jours maximum. Elle peut émettre une liste de questions avec possibilité pour le promoteur d'y répondre mais sans arrêt de l'horloge ;
- un comité d'éthique, le CPP (Comité de Protection des Personnes) pour la France. Le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche dans les 60 jours maximum. Il peut émettre une liste de questions avec possibilité pour le promoteur d'y répondre avec un arrêt de l'horloge.

L'essai clinique peut commencer après avoir obtenu un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM.

1.3.2 Phases de déroulement d'un essai clinique : Phases I à III

Les essais cliniques se déroulent en 3 phases.

a) *Les études de Phase I*

Ces études sont réalisées sur un petit groupe de personnes (quelques dizaines de personnes), hommes, volontaires, sains. Elles permettent d'étudier la tolérance ainsi que le profil pharmacocinétique de la molécule. Il s'agit de la première administration chez l'Homme avec des doses uniques et croissantes de la substance. Sont ainsi déterminées la dose maximale sans effet, et la dose maximale sans intolérance. Cette étape se déroule sous surveillance médicale étroite. Le choix de la première dose à administrer est déterminé sur la base des données expérimentales : pharmacocinétique animale, résultats in vitro sur du matériel humain (en général sur des hépatocytes). Elle est calculée de la manière suivante ⁽⁷⁾ :

$$\text{première dose} = \frac{\text{dose estimée (à partir de NOAEL ou NOEL)}}{\text{facteur de sécurité (} \geq 10 \text{)}}$$

Les études de Phase I sont menées dans des centres spécialisés : les Centres d'Investigation Clinique (CIC) qui ont reçu pour cela un agrément de la part des autorités de santé. Selon le Leem, 30% des produits testés échouent à passer cette première phase ⁽⁸⁾.

b) *Les études de Phase II*

Les études de Phase II sont réalisées sur un plus grand groupe de sujets (des centaines de personnes), malades. On distingue :

- la Phase IIa, effectuée sur une centaine de malades, qui sert à déterminer l'efficacité de la molécule dans le traitement de la pathologie ;
- la Phase IIb, effectuée sur une population plus importante de malades (entre 300 et 500 sujets), qui sert à déterminer la dose thérapeutique optimale et à déceler les éventuelles interactions médicamenteuses.

Seulement un tiers des produits testés franchiraient les essais de phase 1 et 2 ⁽⁸⁾.

c) *Les études de Phase III*

Les essais cliniques de Phase III sont des essais menés sur une population beaucoup plus large, incluant des milliers de patients. Ces essais sont généralement multicentriques c'est-à-dire qu'ils sont menés de manière simultanée dans plusieurs centres investigateurs et selon le même protocole d'étude. Les études de Phase III permettent d'examiner et de déterminer la place du nouveau médicament dans la stratégie thérapeutique. Pour cela, des essais comparatifs sont réalisés soit *versus* placebo (c'est-à-dire en administrant un produit dépourvu d'activité pharmacologique), soit *versus* le traitement de référence (traitement utilisé comme

référence dans la pathologie concernée). Les essais comparatifs *versus* traitement de référence sont notamment utilisés dans le cas des pathologies lourdes (pathologies graves et/ou nécessitant un traitement au long cours), dont la privation du traitement suivi habituellement par le patient serait susceptibles d'entraîner une perte de chance pour sa santé ou de diminuer ses chances de survie dans la pathologie concernée. Ces essais sont dits « *randomisés* » c'est-à-dire que la distribution des différents types de traitement est aléatoire, le choix du médicament se fait par tirage au sort. Le but de ces études de Phase III est de démontrer l'efficacité du nouveau médicament (essais de non-infériorité ou essais d'équivalence), voire même dans certains cas de montrer sa supériorité par rapport au traitement de référence. Cela dépend du protocole établi. Ces études permettent par ailleurs de déceler certains effets indésirables qui n'auraient pas été détectés au cours des essais de Phase II ⁽²⁾.

C'est à l'issue des essais cliniques de Phase III que le dossier d'enregistrement en vue de l'obtention de l'AMM est présenté aux autorités de santé qui vont alors notamment évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament à la lumière des résultats présentés par les différentes études. Entre 70% et 90% des médicaments entrant en Phase III sont retenus pour une demande d'AMM ⁽⁸⁾.

1.4 Mise sur le marché et commercialisation

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une AMM délivrée par les autorités compétentes :

- européennes : l'EMA (« *European Medicines Agency* » ou Agence Européenne des Médicaments) dans le cadre des procédures communautaires utilisées lorsque le médicament est destiné à plusieurs Etats Membres de l'Union Européenne ;
- ou nationales : l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) pour la France, lorsque le médicament est destiné à être commercialisé uniquement sur le territoire national.

C'est la Commission Européenne de Bruxelles qui délivre les AMM dans le cadre des procédures communautaires et l'ANSM en France dans le cadre des procédures nationales.

En France, une fois l'AMM obtenue, l'entreprise pharmaceutique peut demander à ce que le médicament qu'elle souhaite commercialiser soit remboursable par la Sécurité Sociale. Cette demande s'effectue auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) en vue d'un examen par une commission spécialisée, la Commission de la Transparence (CT). Celle-ci s'appuie sur le dossier déposé par l'entreprise et les données scientifiques par ailleurs disponibles, et rend un avis scientifique selon 2 critères :

- le **Service Médical Rendu (SMR)** qui prend en compte notamment la gravité de l'affection, l'efficacité du médicament, les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt de santé publique. Le SMR permet de donner un avis sur le remboursement. Il existe 4 niveaux de SMR : majeur ou important (niveau I),

modéré (niveau II), faible (niveau III) ou insuffisant pour justifier une prise en charge (niveau IV).

- l'**Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)** du médicament (en termes d'efficacité et de tolérance) par rapport à d'autres médicaments de la même classe thérapeutique. L'ASMR permet de fixer le prix du médicament et comprend cinq niveaux : majeur (ASMR I), important (ASMR II), modéré (ASMR III), faible (ASMR IV) ou insuffisant (ASMR V).

L'avis définitif de la Commission de la Transparence (CT) est ensuite transmis :

- au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui fixe le prix (en général par négociation avec l'entreprise exploitant le médicament), sur la base notamment de l'ASMR, du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger,
- et à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui définit, quant à elle, le taux de remboursement en fonction du SMR attribué par la CT et de la gravité de l'affection concernée.

La décision finale d'inscription au remboursement relève de la compétence des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale et est publiée au Journal Officiel (JO) par arrêté.

Le médicament peut alors ainsi être commercialisé et remboursé par l'Assurance Maladie.

Si l'entreprise souhaite toutefois commercialiser un médicament sans faire de demande remboursement, elle est autorisée à le faire une fois l'AMM obtenue. Le prix du médicament est alors fixé librement⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

Les études post-inscription

En France, lors de l'inscription du médicament sur les listes des spécialités remboursables, les Autorités de santé (la Direction Générale de la Santé (DGS), le CEPS et la HAS) peuvent demander aux industriels, après la mise à disposition de leurs produits (médicaments et dispositifs médicaux), le recueil de données complémentaires par la réalisation d'études post-inscription. Ces études complémentaires doivent renseigner les Autorités nationales sur l'impact des médicaments sur la population et le système de santé français⁽¹¹⁾.

La HAS est chargée d'évaluer scientifiquement l'intérêt des médicaments, des dispositifs médicaux et des actes professionnels au plan médical, économique et de santé publique. L'évaluation de la HAS est destinée à éclairer la décision d'admettre ou non les produits de santé concernés au remboursement par l'Assurance Maladie, ainsi qu'à déterminer les conditions de leur bon usage et leur place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de prévention.

Au moment de l'évaluation par la HAS, il persiste fréquemment une incertitude sur les conséquences, à court ou à long terme, de l'introduction d'un produit de santé dans le panier de biens et services remboursables. Cette incertitude peut porter sur différents paramètres : efficacité et tolérance en situation clinique courante, effets à long terme, conditions réelles d'utilisation, impact sur l'organisation des soins... La HAS peut alors demander le recueil de données complémentaires par la réalisation d'études post-inscription. Elles visent à collecter

des informations pragmatiques, essentielles pour réduire l'incertitude initiale et permettre une réévaluation pertinente des produits concernées, tant sur les aspects cliniques (bénéfices et risques pour les patients) que sur les aspects collectifs (paramètres économiques, sociétaux...).

Ces études post-inscription doivent être différenciées des études demandées par l'ANSM après l'obtention de l'AMM, appelées alors « études post-AMM ». Ces dernières, inscrites dans le Plan de Gestion des Risques (PGR, obligatoire depuis 2005 lors du dépôt du dossier d'AMM), ont pour objectif principal d'évaluer plus précisément la tolérance d'un médicament mais également, de plus en plus souvent, de vérifier le respect des indications de l'AMM.

Lorsqu'il s'agit d'un médicament inscrit sur la liste des spécialités remboursables, la demande d'étude est reprise dans l'accord conventionnel que signe le CEPS avec les représentants des firmes pharmaceutiques. Les principaux objectifs des études post-inscription sur les médicaments sont :

- de décrire le profil des médecins prescripteurs et des patients effectivement traités par un médicament donné, les conditions de mise sous traitement (indications, bilan clinique et para clinique réalisés à l'instauration du traitement et lors du suivi...), les conditions d'utilisation des médicaments (posologie, durée de traitement, traitements associés, niveau d'observance...), permettant ainsi de vérifier le respect des indications de l'AMM et des recommandations officielles (champ du remboursement notamment) ;
- de mesurer, au niveau individuel, les bénéfices du médicament pour les patients en termes de morbidité et/ou de qualité de vie, de tolérance, ou encore, au niveau collectif, sa place dans la stratégie thérapeutique, son impact sur l'organisation des soins et son impact médico-économique, renseignant alors directement le SMR, incluant l'Intérêt de Santé Publique (ISP) de la spécialité, et l'ASMR, tels qu'ils sont intégrés dans les avis de la CT de la HAS.

Ces études sont susceptibles d'influer à la fois sur les décisions de réinscriptions périodiques et, le cas échéant, sur d'autres décisions de politique de santé nationale, concernant notamment l'encadrement et l'organisation du système de santé ⁽¹¹⁾ ⁽¹²⁾.

1.5 Surveillance post-commercialisation et pharmacovigilance

Une fois le médicament disponible sur le marché, il fait l'objet d'un contrôle permanent pendant toute sa vie et de rapports auprès de l'ANSM par le biais d'un réseau de pharmacovigilance et d'études menées en post-AMM ⁽⁶⁾.

Le réseau de pharmacovigilance a pour objet la surveillance des médicaments et la prévention du risque (potentiel ou avéré) d'effet indésirable résultant de leur utilisation. Ce réseau de surveillance des risques permet de contribuer à la réévaluation du rapport bénéfices/risques du médicament.

Au niveau communautaire, l'EMA a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance. Cette structure recueille les évaluations réalisées au niveau des Etats Membres, elle évalue et rend ses avis et/ou décisions par l'intermédiaire du Comité des

Médicaments à Usage humain (CHMP : « *Committee for Human Medicinal Products* ») et du Comité d'Évaluation des Risques en Pharmacovigilance (PRAC : « *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* »).

Ce système européen permet une identification et une communication rapide et efficace sur les problèmes de pharmacovigilance, une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments, la mise en place de mesures pour répondre à un problème de pharmacovigilance et de publier une information commune sur les médicaments.

En France, c'est l'ANSM qui assure la mise en œuvre et la coordination du système national de pharmacovigilance. Elle veille à la sécurité de l'emploi des médicaments et contribue à leur bon usage. Ce système national s'intègre dans l'organisation européenne⁽¹³⁾.

La surveillance et les études réalisées en post-AMM doivent se conformer aux plans de pharmacovigilance et au Plan de Gestion des Risques (PGR) définis dans le cadre de l'AMM⁽⁵⁾. Les PGR ont été mis en place en 2005 et font partie du dossier d'AMM. Un PGR est requis pour tout médicament contenant une nouvelle substance active. En post-commercialisation, il peut être mis en place si des changements significatifs interviennent (nouvelle indication, nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication) ou si un risque important a été identifié après la mise sur le marché.

Le PGR permet de mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament, de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché, de surveiller les conditions réelles d'utilisation. Il implique, si besoin, des mesures complémentaires aux activités de routine, comme une pharmacovigilance renforcée sur certains des risques mis en évidence dans le PGR, des études de sécurité d'emploi post-AMM et/ou des études d'utilisation, des mesures de minimisation du risque (documents d'information pour les professionnels de santé ou les patients)⁽¹⁴⁾.

Les entreprises remettent un rapport sur le suivi du médicament, le PSUR (Periodic Safety Update Report), tous les six mois pendant les deux premières années de la vie du médicament, puis tous les ans pendant les trois années suivantes, et tous les cinq ans tant que le médicament est commercialisé⁽⁹⁾.

Depuis le 25 avril 2013, une liste européenne de médicaments sous surveillance renforcée est publiée tous les mois par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Elle s'inscrit dans le cadre des nouvelles dispositions communautaires relatives à la sécurité des médicaments (législation en matière de pharmacovigilance), entrées en vigueur en 2012. Ainsi, tous les médicaments sont surveillés dès leur mise sur le marché. Leur inscription sur cette liste signifie qu'ils sont surveillés de manière plus étroite que les autres. Cette inscription s'explique notamment par un moindre recul d'expérience, du fait de leur mise sur le marché récente ou d'un manque de données sur leur utilisation à long terme.

Il ne s'agit pas d'une liste de médicaments dangereux ni même présentant un problème particulier de sécurité, il s'agit simplement de médicaments pour lesquels les autorités sanitaires souhaitent pouvoir disposer de données complémentaires. Les médicaments sous surveillance renforcée sont identifiables par la présence d'un triangle noir inversé (aussi

appelé « *black symbol* ») dans la notice d'information des patients et dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) destiné aux professionnels de santé ⁽¹⁴⁾.

Par ailleurs, le titulaire de l'AMM, à son initiative ou à la demande des autorités sanitaires, peut mettre en place des études destinées à identifier, caractériser, ou quantifier un risque relatif à la sécurité, à confirmer le profil de sécurité du médicament, à mesurer l'efficacité des mesures de minimisation des risques ou des études destinées à évaluer l'efficacité de son médicament en pratique médicale courante. Ce sont les études post-autorisation : PASS (études portant sur la sécurité) ou PAES (études portant sur l'efficacité).

Les PASS (« *Post-Authorisation Safety Study* ») incluent toute étude portant sur un produit de santé autorisé et visant à identifier, caractériser ou quantifier un risque relatif à la sécurité, à confirmer le profil sécurité du produit, ou encore à évaluer l'efficacité des mesures de gestion des risques mises en place.

Les PAES (« *Post-Authorisation Efficacy Study* ») désignent quant à elles toute recherche biomédicale ou toute étude observationnelle effectuée en vue de déterminer l'efficacité en pratique médicale courante d'un produit de santé ⁽¹⁵⁾ ⁽¹¹⁾.

2 Présentation du dossier d'AMM

2.1 Origine du CTD (Common Technical Document) : l'ICH

Le dossier d'AMM se présente, depuis quelques années, sous le format dit « CTD » (« *Common Technical Document* »), proposé par l'« *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* » (ICH) qui vise à harmoniser certaines parties de la réglementation sur le médicament. L'objectif principal du CTD est d'établir un format international commun aux trois grandes régions d'influence mondiale dans le domaine pharmaceutique que sont l'Europe, les Etats-Unis et le Japon, pour la soumission du dossier d'enregistrement d'AMM d'un produit ⁽²⁾ ⁽¹⁶⁾.

Le besoin urgent de rationaliser et d'harmoniser la réglementation a été poussé par les inquiétudes sur l'augmentation des coûts des soins de santé, la hausse des coûts de R & D et la nécessité de mettre à disposition des patients de nouveaux traitements sûrs et efficaces dans des délais raisonnables.

La prise de conscience qu'il était important d'avoir une évaluation indépendante des médicaments avant sa mise sur le marché, a été atteinte à des moments différents dans les différentes régions.

En Europe, la nécessité de construire une législation commune est née à la suite de la tragédie de la Thalidomide dans les années 1950-1960. On a ainsi pu voir dans les années 1960-1970 une augmentation des lois, des règlements et des lignes directrices pour l'évaluation des données de sécurité, de qualité et d'efficacité de nouveaux médicaments.

L'harmonisation des exigences réglementaires a été lancée par la Communauté Européenne (CE), dans les années 1980. Le succès réalisé en Europe a démontré que l'harmonisation était possible. Dans le même temps, il y avait des discussions bilatérales entre l'Europe, le Japon et les Etats-Unis sur les possibilités d'harmonisation.

La naissance de l'ICH a eu lieu lors d'une réunion en Avril 1990 organisée par l'EFPIA (« *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* ») à Bruxelles, et au cours de laquelle étaient présents les représentants des autorités de santé et des associations de l'industrie des 3 grandes régions que sont l'Europe, les Etats-Unis et le Japon. A l'issue de la première conférence du Comité de Pilotage, il a été décidé que les thèmes retenus pour l'harmonisation seraient divisés en **Qualité, Sécurité et Efficacité** (QSE) afin de refléter les trois critères qui sont la base de l'approbation et de l'autorisation de nouveaux médicaments. Il faut attendre la 5^{ème} conférence à San Diego en novembre 2000 qui a permis l'adoption de la guideline M4 créant le format CTD. Ce document est entré en vigueur de manière facultative en juillet 2001 et son implémentation dans les trois régions s'est déroulée entre 2003 et 2005. Il a été rendu obligatoire pour l'enregistrement de toute nouvelle AMM depuis le 1er juillet 2003 en Europe et a remplacé l'ancien format NTA (« *Notice To Applicants* ») ⁽¹⁷⁾.

2.2 Constitution d'un CTD : EU-CTD

Le CTD est organisé en 5 parties que l'on nomme des Modules et qui sont représentés en pyramide ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾ (Figure 2).

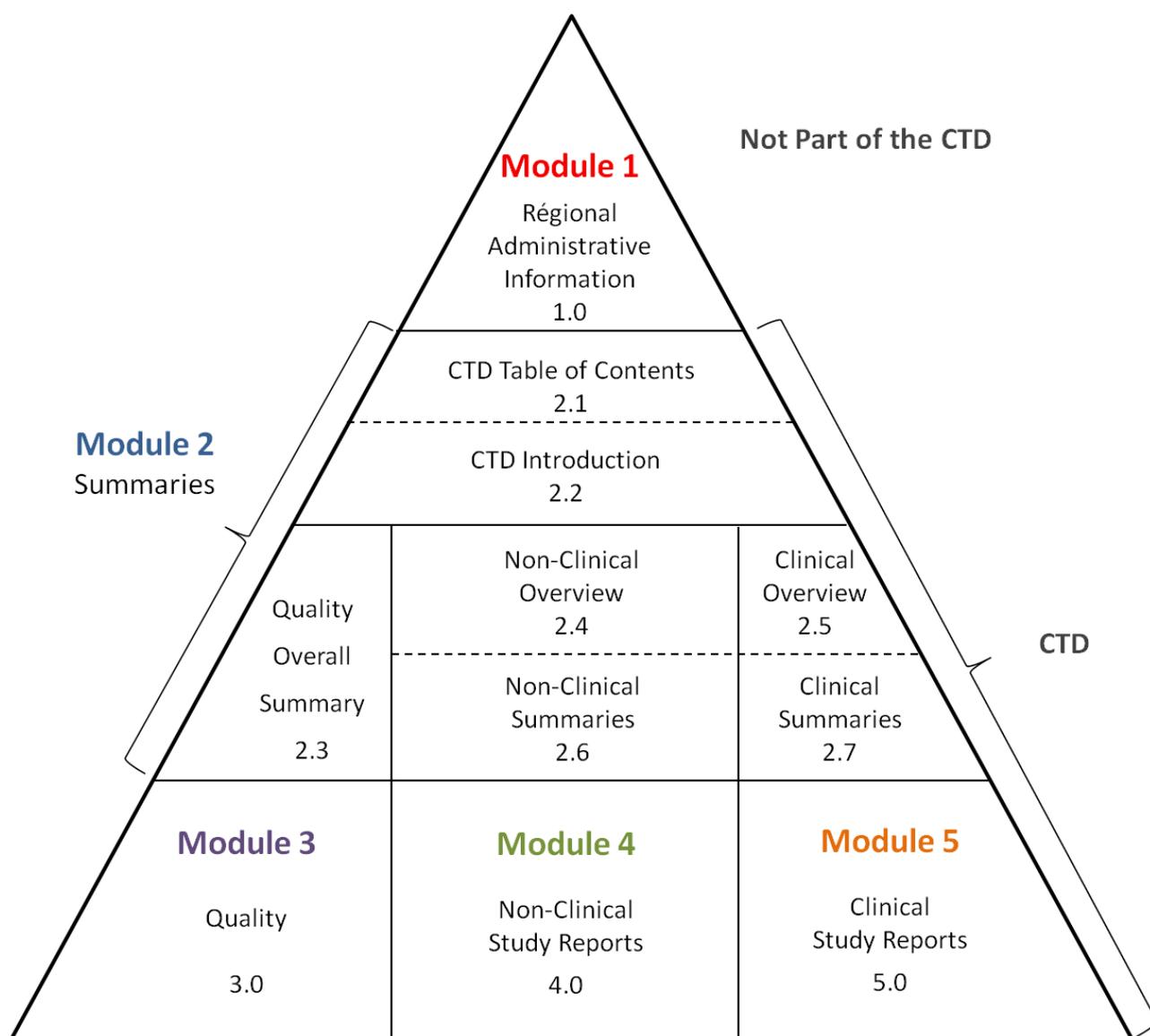


Figure 2: Structure du format CTD

Le Module 1 est spécifique à chacune des 3 régions, tandis que les Modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à toutes les régions. Chaque Module est décrit dans une ou plusieurs lignes directrices éditée(s) par l'ICH. Les Modules doivent être présentés en respectant la présentation, le contenu et le système de numérotation défini dans le Volume 2B de l'avis aux demandeurs d'AMM « Notice to Applicants - Medicinal products for human use », établi par la Commission Européenne en accord avec les autorités de santé des Etats Membres, l'EMA et les parties concernées. Une table de corrélation entre le nouveau format EU-CTD et l'ancien format NTA y est décrite (Annexe 1).

Le Module 1 ne fait pas partie à proprement parlé du CTD puisqu'il n'est pas harmonisé. Il contient les données administratives propres à chaque région ainsi que les données relatives à la prescription. On y retrouve notamment les informations suivantes : la lettre de couverture, le formulaire de demande d'AMM, l'information produit (RCP, notice, étiquetage, étui),

l'information sur les experts Qualité, Non-Clinique et Clinique (déclarations signées accompagnées des « *curriculum vitae* » des experts), les exigences spécifiques au statut de la demande, l'évaluation du risque environnemental, le résumé du système de pharmacovigilance mis en place par le laboratoire (sPSMF : « *Summary of Pharmacovigilance System Master File* »), les informations relatives à l'exclusivité commerciale du médicament orphelin, l'information relative à la Pharmacovigilance (Plan de Gestion des Risques ou PGR, système de gestion du risque ou RMS « *Risk Management System* », le cas échéant), l'information relative aux essais cliniques.

Le Module 2 est un résumé du CTD. Il a pour objectif de résumer les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, ainsi que les données non-cliniques et cliniques des Modules 3, 4 et 5. Il est divisé en 7 sections : une table des matières (2.1), une introduction générale (2.2), un résumé global sur la qualité (2.3), une présentation générale des résultats des études non cliniques (2.4) et des études cliniques (2.5) ainsi que les résumés rédigés et tabulés des études non cliniques (2.6) et cliniques (2.7).

Le Module 3 est le module « Qualité ». Ce Module regroupe l'ensemble des données chimiques, pharmaceutiques et biologiques du produit (produit chimique ou issu des biotechnologies). Il est scindé en deux parties : la partie 3.2.S. qui concerne la substance active et la partie 3.2.P. qui concerne le produit fini. Dans chaque partie sont notamment présentées les données relatives à la composition, au procédé de fabrication, au contrôle (spécifications, procédures et validation analytique de la (les) substance(s) active(s), du(es) excipient(s), du produit fini), au conditionnement, et à la stabilité. Ce module contient également des informations administratives, telles que le certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP) ou le certificat de conformité relatif au risque de transmission des encéphalopathies spongiformes dont l'encéphalopathie spongiforme bovine (certificat TSE/BSE), ainsi que les références issues de la littérature.

Le Module 4 est le Module « Non-Clinique ». Il comprend les rapports des études précliniques de pharmacologie, pharmacocinétique et de toxicologique permettant l'évaluation de la sécurité du produit.

Le Module 5 est le Module « Clinique ». Il contient les rapports des études cliniques et les informations collectées lors des études cliniques avant l'obtention de l'AMM, mais aussi les données de pharmacovigilance ou les études de Phase IV réalisées post-commercialisation. Ces données permettent l'évaluation de l'efficacité du produit.

2.3 Une nouveauté l'e-CTD

L'e-CTD (ou « *electronic-Common Technical Document* ») est la version électronique du CTD. Il constitue pour l'industrie une interface pour le transfert de l'information réglementaire. Ce format permet une navigation plus facile dans le document, à l'aide de références croisées entre les différentes parties. L'e-CTD tient sur un simple support CD, il nécessite cependant l'acquisition de logiciels spécifiques pour sa création et sa lecture.

Il est implémenté depuis 2004 dans les trois régions. Les soumissions au format e-CTD sont obligatoires depuis 2008 aux Etats-Unis et depuis 2010 en Europe pour les procédures centralisées⁽²⁰⁾.

3 Les autorités de santé en Europe : rôle et organisation

3.1 L'Agence Européenne du Médicament (EMA)

3.1.1 Création et organisation

L'EMA est une agence indépendante décentralisée de l'Union Européenne, dont le siège est situé à Londres. Elle a été instituée lors de la mise en place du règlement CEE 2309/93 du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire. Elle est opérationnelle depuis le 1^{er} janvier 1995. De 1995 à 2004, elle a porté le nom d'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMEA : « *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* »).

Elle est dotée d'un secrétariat de plus de 500 personnes et son représentant légal est le directeur exécutif.

L'Agence est dirigée par un Conseil d'Administration indépendant (« *Management Board* »), composé de 35 membres, nommés pour agir dans l'intérêt public et ne représentent aucun gouvernement ou organisation. Le Conseil est en particulier responsable des questions budgétaires, approuve le programme de travail annuel et est chargé de veiller à ce que l'Agence travaille de manière efficace et coopère avec succès avec des organisations partenaires dans l'UE et au-delà.

Elle est en lien étroit avec les autorités compétentes nationales à travers un réseau d'experts et communique avec les institutions européennes telles que la Commission Européenne (CE) ou le Parlement Européen.

L'Agence est organisée depuis 2013 en 7 comités scientifiques (Figure 3) qui regroupent les 500 experts de toute l'Europe et de l'Espace Economique Européen (EEE : Liechtenstein, Norvège, et Islande) :

- le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP ou « *Committee for Human Medicinal Products* ») qui est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'AMM des médicaments en procédure centralisée et qui rend les avis scientifiques. Ces avis sont publiés dans un EPAR (« *European Public Assessment Report* » ou Rapport Public Européen d'Evaluation) pour les nouveaux médicaments autorisés par la procédure centralisée.
- le Comité des Médicaments à Usage Vétérinaire (CVMP « *Committee for Veterinary Medicinal Products* ») qui est chargé de l'évaluation scientifique et de rendre les avis concernant les médicaments à usage vétérinaire.
- le Comité d'Evaluation des Risques en Pharmacovigilance (PRAC « *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* ») qui est responsable de l'évaluation et du suivi des questions de sécurité pour les médicaments à usage humain.

- le Comité pour les Médicaments Orphelins (COMP « *Committee for Orphan Medicinal Products* ») qui est responsable de l'examen des demandes de désignation orpheline des médicaments. Sont désignés comme médicaments orphelins les médicaments qui sont d'une part destinés, au diagnostic, à la prévention ou au traitement de maladies rares qui sont mortelles ou très graves (dans l'UE, une maladie est définie comme rare si elle ne touche pas plus de 5 personnes sur 10 000), et, d'autre part, s'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette maladie ayant été autorisée dans l'UE, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice supérieur à ceux atteints pour le traitement de cette maladie.
- le Comité pour les Médicaments à base de Plantes (HMPC « *Herbal Medicinal Products Committee* ») qui est chargé de la préparation des avis sur les médicaments à base de plantes.
- le Comité des Médicaments Pédiatrique (PDCO « *Pediatric Committee* ») qui est chargé d'évaluer le contenu des Plans d'Investigation Pédiatrique (PIPs) et de rendre des avis sur ces derniers.
- le Comité pour les Thérapies Avancées (CAT « *Committee for Advanced Therapies* ») qui est chargé d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments de thérapies innovantes et de suivre les développements scientifiques dans le domaine.

Les comités se réunissent généralement une fois par mois au siège de l'EMA à Londres (tous les 2 mois pour le HMPC).

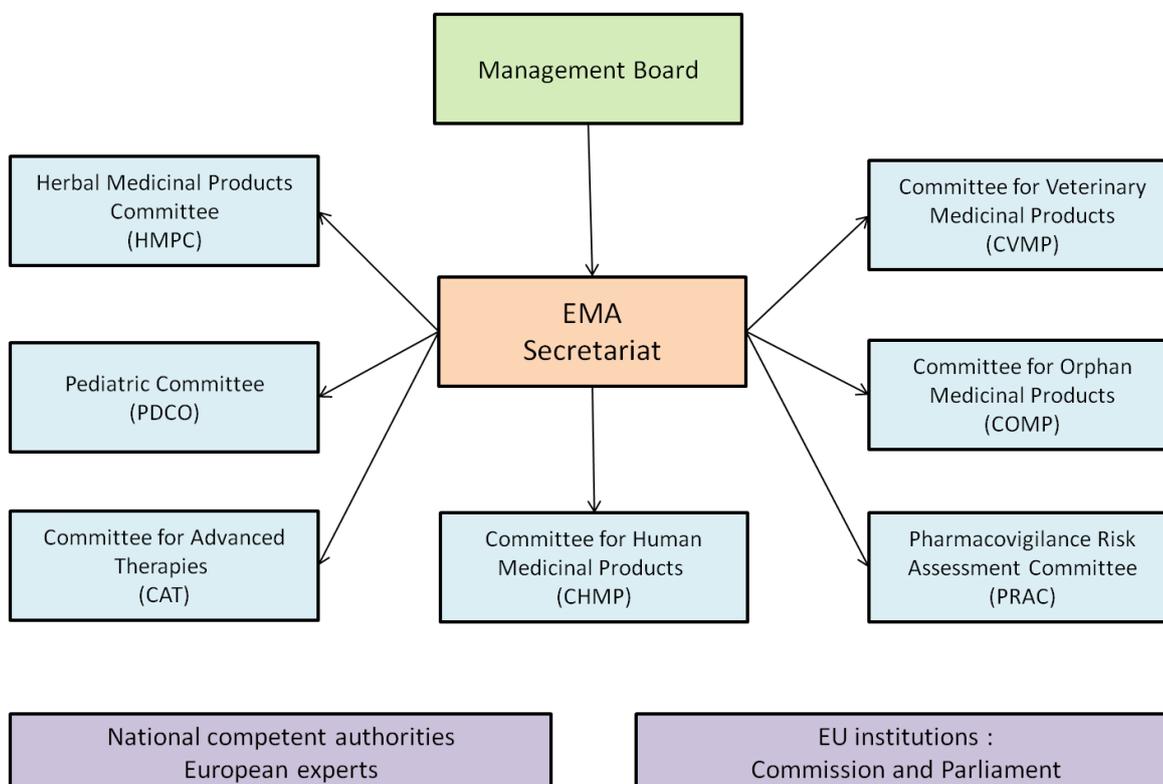


Figure 3: Structure et organisation de l'EMA

3.1.2 Rôle

L'EMA a pour rôle d'assurer la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'UE.

Elle est notamment responsable de l'évaluation scientifique des demandes d'AMM de médicaments humains et vétérinaires dans la procédure centralisée. Elle émet ses opinions sur la base de critères scientifiques mais ne délivre pas d'AMM, c'est la Commission Européenne (CE) qui les délivre sur la base des opinions de l'Agence.

Elle est également responsable de la coordination des activités de pharmacovigilance à travers un réseau. Ce réseau permet une surveillance permanente de la sécurité des médicaments et de prendre les mesures nécessaires lorsque des données indiquent des changements au niveau de la balance bénéfices/risques d'un médicament. Elle participe à l'élaboration et au maintien de la base de données européenne des effets secondaires « EudraVigilance ».

Elle joue également un rôle dans la stimulation de l'innovation et de la recherche dans le secteur pharmaceutique. Elle fournit aux laboratoires des avis scientifiques et une assistance au niveau du protocole pour la mise au point de nouveaux médicaments. Ces avis sont publiés dans l'EPAR (« *European Public Assessment Report* ») : Rapport Public Européen d'Evaluation des nouveaux médicaments autorisés par la procédure centralisée. Ce rapport expose les arguments scientifiques du CHMP ayant abouti à l'opinion positive en faveur de l'autorisation.

Elle est aussi chargée de coordonner les inspections demandées par ses comités dans le cadre de l'évaluation des demandes d'AMM et des sujets visés par ces derniers. Ces inspections permettent de vérifier la conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF ou GMP « *Good Manufacturing Practices* »), les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC ou GCP « *Good Clinical Practices* »), les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL ou GLP « *Good Laboratory Practices* ») et les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV ou GPPV « *Good Pharmacovigilance Practices* »). Elles peuvent également être effectuées dans le cadre de la certification de documents de référence comme par exemple les documents d'information sur l'antigène vaccinant (VAMF « *Vaccine Antigen Master Files* ») ou sur le plasma (PMF « *Plasma Master Files* »)⁽²¹⁾.

3.2 Les Agences Nationales

L'EMA n'intervient que dans le champ de l'enregistrement des médicaments en procédure centralisée.

Ce sont les agences nationales des Etats Membres qui sont compétentes pour les autres procédures d'enregistrement : procédures de reconnaissance mutuelle (MRP « *Mutual Recognition Procedure* »), décentralisées (DCP « *Decentralised Procedure* ») ou nationales (NP « *National Procedure* »).

Chaque Etat Membre de l'UE et de l'Espace Economique Européen (EEE) possède à sa tête une autorité compétente nationale pour l'évaluation des médicaments qui forment un réseau appelé HMA « *Heads of Medicines Agencies* ».

En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui est l'autorité compétente en matière de médicament à usage humain.

L'ANSM a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Elle s'est substituée le 1^{er} mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps) dont elle a repris les missions, droits et obligations, et dispose de moyens renforcés pour assurer la surveillance et l'évaluation des produits de santé. Sa mission principale est de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.

Elle développe plusieurs activités en France et pour le compte de l'Union Européenne notamment : l'évaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques, la surveillance continue des effets indésirables, l'inspection des établissements pharmaceutiques, le contrôle en laboratoires, le contrôle de produits présents sur le marché. Ces actions débouchent sur la prise de décisions de police sanitaire pour le compte de l'Etat français : autorisation, retrait ou suspension d'AMM, Autorisation d'Essais Cliniques (AEC), Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative et de cohorte, Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) libération de lots de vaccins et de produits dérivés du sang, retrait de produit ou de lots, interdiction de dispositifs médicaux sur le marché français, autorisation d'importation, autorisation préalable ou interdiction de publicité, inspections des établissements pharmaceutiques⁽²²⁾...

4 Enregistrement des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)

4.1 Cadre réglementaire

Pour qu'un médicament obtienne une AMM il faut procéder à son enregistrement. En Europe, il existe 4 types de procédures d'enregistrement pour un médicament : les procédures communautaires que sont la procédure centralisée, la procédure de reconnaissance mutuelle, la procédure décentralisée, et les procédures nationales.

La Procédure Centralisée (PC) a été la première procédure communautaire. Elle a été créée en 1993 par le Règlement (CEE) n°2309/93 et est effective depuis 1995. Elle a depuis été revue et modifiée par le Règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments. Ce règlement, venu abroger le règlement de 1993, est en vigueur depuis 2005.

La Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP) a été mise en place le 1^{er} janvier 1995 par la Directive 93/39/EEC et est obligatoire depuis le 1^{er} janvier 1998. La base légale actuelle est la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 en vigueur depuis le 30 octobre 2005.

La Procédure Décentralisée (DCP), a été créée par la Directive 2004/27/CE, et est en vigueur depuis 2005.

Les textes concernant ces deux procédures (MRP et DCP) ont été transposés en droit français dans le CSP aux articles R.5121-51 et suivants.

Pour la procédure nationale, les règles concernant les documents ainsi que les procédures pour l'octroi des AMM sont établies par chaque autorité compétente au niveau national. Toute demande d'AMM doit contenir le RCP, la notice et l'étiquetage conformément aux articles de la Directive 2001/83/CE⁽²⁾⁽²³⁾.

4.2 Procédures

4.2.1 La Procédure Centralisée (PC)

La procédure centralisée est gérée et coordonnée par l'EMA et plus particulièrement par le CHMP. Elle repose sur l'évaluation d'un dossier unique transmis à tous les Etats Membres. A l'issue de l'évaluation des données du dossier et sur la base de l'avis du CHMP, la Commission Européenne peut octroyer une AMM unique valable dans tous les Etats Membres. Il y a ainsi, un seul titulaire d'AMM, un seul nom commercial, un RCP, une annexe II, une notice et un étiquetage communs dans les 28 États Membres (avec néanmoins la possibilité de prévoir des spécificités nationales conformes à l'AMM). Cette AMM confère les mêmes droits et obligations que les AMM délivrées par les autorités compétentes nationales.

a) Champ d'application

Le règlement (CE) n°726/2004 distingue un champ d'application obligatoire et un champ d'application facultatif.

Cette procédure est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies et les biosimilaires, les médicaments de thérapie innovante, les médicaments orphelins, les médicaments contenant une nouvelle substance active non encore autorisée à la date d'entrée en vigueur du règlement et indiqué dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales. Elle est optionnelle selon la volonté du demandeur pour un médicament présentant une innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative (nouveaux systèmes d'administration, nouvelles formes galéniques, avancées technologiques, nouvelles indications...) ou lorsque la délivrance de l'AMM par la procédure centralisée présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire, pour des nouvelles substances actives, pour un médicament générique dont le princeps a été autorisé par la procédure centralisée⁽²⁴⁾.

b) Déroulement

La procédure centralisée dure au maximum 210 jours. Elle est constituée de deux phases d'évaluation, entrecoupées par une période de « *clock-stop* » (arrêt d'horloge) de trois à six mois (Figure 4). Toutefois, si le produit présente un intérêt majeur pour la santé publique, le laboratoire peut demander une évaluation en 150 jours selon une procédure accélérée (définie à l'Article 14.9 du Règlement (CE) n°726/2004).

Le laboratoire peut demander 7 mois avant sa soumission une évaluation préliminaire du dossier, c'est la phase de pré-soumission. Il peut demander aux experts de l'EMA des avis scientifiques, afin d'être guidé dans le développement du médicament, des avis réglementaires concernant l'éligibilité ou non à la procédure centralisée, et soumet des propositions de noms de marque pour son médicament au NRG (« *Name Review Group* »).

Le CHMP désigne deux de ses membres comme Rapporteur et Co-rapporteur pour mener et coordonner l'évaluation.

Quatre à six mois avant la soumission du dossier, l'EMA notifie au demandeur l'avis du CHMP concernant l'éligibilité du médicament à la procédure centralisée, le nom du Rapporteur et du Co-rapporteur (qui peuvent être différents de ceux désignés lors de la pré-soumission), les éléments du dossier à fournir aux experts du CHMP, le montant des redevances ainsi que l'appréciation concernant le nom de marque. Le demandeur soumet alors le dossier complet accompagné des redevances, s'il est recevable l'évaluation peut alors commencer.

La première étape de l'évaluation dure 120 jours :

- A J₈₀, le Rapporteur et le Co-Rapporteur rédigent chacun un rapport qui est transmis au demandeur et autres membres du CHMP.
- A J₁₀₀, les membres du CHMP émettent leurs commentaires sur ces rapports et les transmettent à l'EMA, au Rapporteur et au Co-rapporteur.
- A J₁₂₀, les membres du CHMP se réunissent, ils réalisent une première évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament et établissent une liste de questions (LOQ « *List Of Question* ») qui sera envoyée au laboratoire.

On entre alors dans une phase de « *clock-stop* » de 3 à 6 mois durant laquelle le laboratoire prépare ses documents de réponse.

A l'issue de cette phase commence la seconde évaluation qui dure au maximum 90 jours :

- A J₁₂₁, le demandeur soumet ses réponses et la procédure redémarre.
- A J₁₅₀, l'EMA transmet aux membres du CHMP et au laboratoire les rapports d'évaluation du Rapporteur et du Co-rapporteur.
- A J₁₇₀, les membres du CHMP émettent leurs commentaires et les transmettent à l'EMA, au Rapporteur et au Co-rapporteur.
- A J₁₈₀, les membres du CHMP effectuent un premier vote concernant l'octroi de l'AMM. Si l'avis est positif à la majorité absolue, il est transmis à la Commission Européenne qui délivre l'AMM. Si l'avis est négatif, la procédure continue et le CHMP communique au laboratoire une liste des questions en suspens (LoOI « *List of Outstanding Issues* »). Le laboratoire peut alors demander une audition (OE « *Oral Explanation* ») devant les membres du CHMP, ce qui met en route un second « *clock-stop* » de deux mois durant lequel il prépare ses réponses. A J₁₈₁, le laboratoire

effectue son audition devant les membres du CHMP en présentant les réponses aux objections majeures non résolues.

- A J₂₁₀, les membres du CHMP effectuent le deuxième et dernier vote. Le Rapporteur et le Co-Rapporteur finalisent conjointement, avec le concours de l'EMA, le rapport européen public d'évaluation du médicament (EPAR « *European Public Assessment Report* »). Les propositions de traduction des annexes de l'AMM dans les langues officielles des pays membres de l'EMA sont envoyées à la Commission Européenne qui décidera de l'octroi ou non de l'AMM du médicament. L'AMM sera délivrée dans les 67 jours par la Commission Européenne (CE) et la décision sera publiée dans le Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) ^{(2) (16)}.

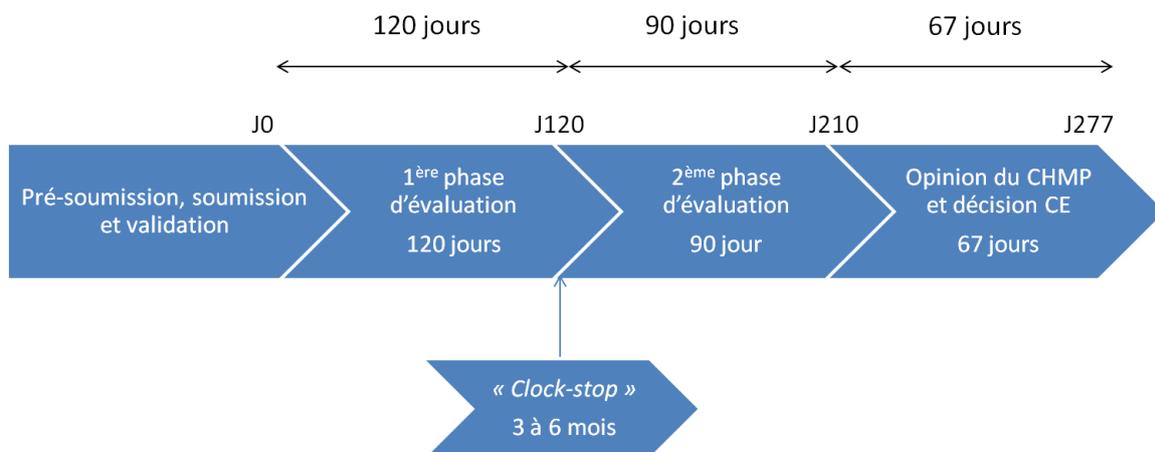


Figure 4 : Calendrier dans le cadre d'une PC

4.2.2 La Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP)

La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) est basée sur la reconnaissance mutuelle par les Etats Membres Concernés (« *Concerned Member States* » ou CMS) de l'AMM octroyée par un Etat Membre de Référence (« *Reference Member State* » ou RMS). Elle permet au demandeur de solliciter une Autorisation de Mise sur le Marché dans plus d'un Etat Membre de l'Union Européenne pour un médicament déjà enregistré dans un autre Etat Membre au moment de la demande (le RMS). Le choix des Etats impliqués dans cette procédure relève du demandeur qui soumet à l'appui de sa demande un dossier identique dans les Etats Membres concernés (les CMS) qui doivent approuver au cours de la procédure le rapport d'évaluation, le RCP, la notice et l'étiquetage.

a) Champ d'application

La MRP peut être initiée par le titulaire d'une AMM nationale qui souhaite étendre la commercialisation de son produit à un ou plusieurs autres Etats Membres de l'UE ou par un Etat Membre saisi d'une demande d'AMM qui veut bénéficier de l'évaluation d'un autre Etat Membre.

Cette procédure s'étend aux substances actives connues, aux nouvelles substances actives qui ne relèvent pas du champ obligatoire de la procédure centralisée, aux médicaments qui présentent une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique, ou qui présentent un intérêt communautaire pour le patient, aux médicaments à base de plantes, et aux médicaments homéopathiques.

b) Déroulement

Cette procédure se décompose en trois phases : deux phases nationales et une phase européenne (Figure 5).

La première phase nationale de la MRP aboutit à l'octroi d'une AMM nationale, elle dure 210 jours. L'Etat Membre dans lequel cette procédure a lieu est le RMS. A la fin de cette procédure nationale, le laboratoire envoie au RMS une demande de MRP. Si le produit a été enregistré dans le RMS, le demandeur devra informer le RMS au préalable de la volonté d'initier une MRP. Le RMS devra alors rédiger dans les 90 jours maximum un rapport d'évaluation du dossier qui sera transmis à tous les Etats Membres Concernés (CMS).

La phase européenne de reconnaissance mutuelle peut alors démarrer, elle dure 90 jours et est initiée par le RMS. Les CMS valident et approuvent le rapport d'évaluation. Les CMS ont la possibilité d'émettre des commentaires et de demander des compléments d'information en cas d'objections majeurs ou pour clarifier certains éléments du dossier. Ceux-ci sont transmis au RMS et au demandeur qui devra apporter les éléments de réponse aux objections soulevées par le ou les CMS. Les CMS rendent leur avis final au RMS et au demandeur. Si un consensus est atteint, le RMS clôt la procédure. Si des objections majeures ne sont pas réglées dans les 90 jours, les points de désaccords soulevés par les CMS sont portés devant le CMDh (« *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* ») par le RMS dans les 7 jours. Les Etats Membres ont alors 60 jours pour trouver un consensus. À l'issue de cette procédure, il y a 2 options possibles : si un accord par consensus est obtenu, le RMS finalise et clôt la procédure. Si des divergences persistent, un arbitrage communautaire est porté par le RMS devant le CHMP.

Une seconde phase nationale a lieu dans chaque CMS et aboutit à l'octroi de l'AMM nationale sous 30 jours. Dans les cinq jours suivant la clôture de la phase européenne, le laboratoire envoie à chaque CMS et au RMS les traductions en langage local des annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage). Le CMS dispose alors de 25 jours pour vérifier ces documents et octroyer l'AMM. Au bout de 30 jours, il notifie au demandeur la validation de l'AMM.

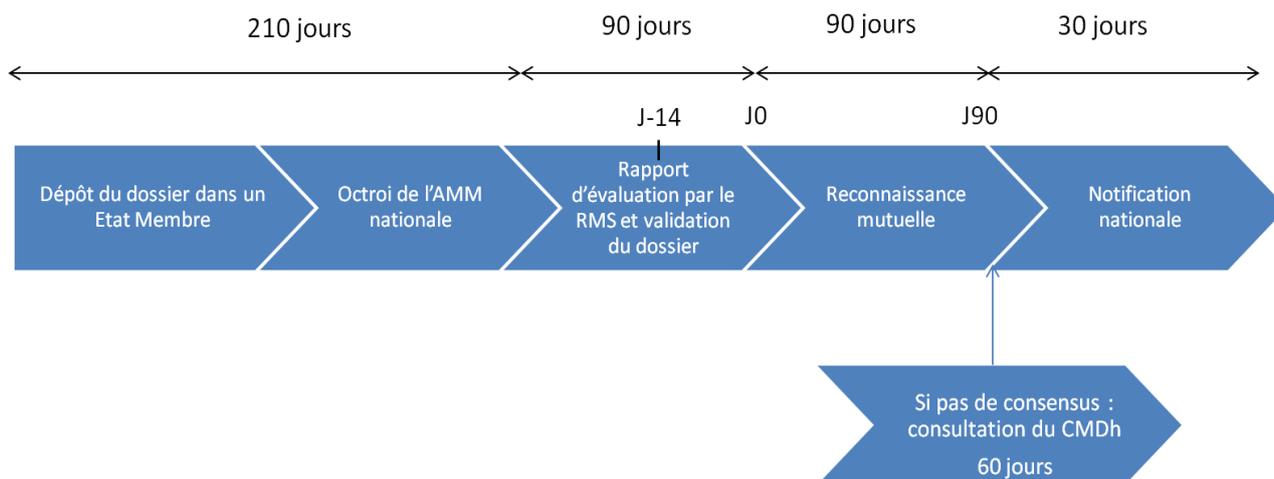


Figure 5 : Calendrier dans le cadre d'une MRP

4.2.3 La Procédure Décentralisée (DCP)

La procédure décentralisée est utilisée afin d'obtenir une AMM dans plusieurs états membres pour un médicament qui n'est pas encore enregistré dans un autre état membre au moment de la demande. Comme pour la procédure de reconnaissance mutuelle, les états membres doivent approuver le rapport d'évaluation, le RCP, la notice et l'étiquetage. Cette procédure dure 210 jours et est suivie d'une phase nationale qui dure 30 jours. Le recours à cette procédure permet d'éviter les contraintes liées à l'existence d'une AMM nationale. La procédure décentralisée possède plusieurs avantages, elle est plus flexible, plus rapide (240 jours maximum), et bénéficie d'une consultation renforcée. De plus, elle présente une alternative à la procédure centralisée pour accéder rapidement au marché communautaire. A noter que par la suite, toutes les procédures post AMM (variations, demandes de renouvellement, mesures de suivi, PSURs...) seront gérées comme une reconnaissance mutuelle.

a) *Champ d'application*

Le champ d'application est identique à celui de la MRP.

b) *Déroulement*

Cette procédure se déroule en 210 jours, avec une évaluation en deux phases. Elle se déroule en plusieurs étapes (Figure 6) et comporte :

- une phase de validation ;
- deux phases d'évaluation européennes. La première dure 120 jours et la deuxième 90 jours. Elles sont séparées par un arrêt du calendrier (« *clock-stop* ») permettant au

demandeur de soumettre des éléments de réponse aux questions soulevées par les Etats Membres lors de la première évaluation ;

- une phase de notification nationale.

Tout comme pour la MRP, le laboratoire choisit son RMS et les CMS dans lesquels il souhaite obtenir l'AMM.

Quatorze jours avant le début de la procédure le demandeur s'entretient avec le RMS qui attribue un numéro de procédure. Il dépose un dossier identique de demande d'AMM de façon simultanée au RMS et dans tous les Etats Membres concernés par la procédure. Le RMS et les CMS procèdent ensuite à l'évaluation de la recevabilité du dossier et valident la demande d'AMM.

La première étape d'évaluation est initiée par le RMS qui transmet son rapport d'évaluation préliminaire aux CMS et au demandeur dans les 70 jours. Le RMS établit un rapport d'évaluation préliminaire avec le RCP, la notice et l'étiquetage qu'il soumet aux CMS (J₉₀). Les CMS envoient leurs commentaires au RMS, aux autres CMS et au demandeur. Si un consensus n'est pas atteint, le RMS demande la suspension de la procédure (« *clock-stop* ») afin que le demandeur puisse compléter son dossier et répondre aux questions dans un délai de 3 mois avec une extension possible à 6 mois. A réception des réponses apportées par le demandeur, le RMS redémarre la procédure. A J₁₂₀, le RMS rédige un rapport d'évaluation avec les modifications apportées suite aux réponses du demandeur et l'envoie aux CMS. Si le RMS et les CMS sont d'accord la procédure peut se terminer à J₁₅₀. Si un consensus n'a pas été atteint à la fin de la première évaluation, une seconde phase d'évaluation est initiée par le RMS. Le RMS discute avec le demandeur des questions en suspens et rédige un rapport d'évaluation complémentaire qu'il transmet aux CMS. A J₁₉₅, une séance spéciale (« *break out session* ») peut être tenue à l'EMA avec le RMS et les CMS pour atteindre un consensus sur les points de désaccords majeurs. La procédure se termine à J₂₁₀, la phase de notification nationale est initiée dans chaque CMS. Dans les cinq jours suivant la clôture, le laboratoire envoie à chaque CMS et au RMS les traductions en langage local des annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage), qui valident et octroient l'AMM sous 30 jours.

Si un consensus n'est pas atteint au bout de 210 jours, le laboratoire peut demander un arbitrage devant le CMDh. Au bout de 60 jours, si un accord est obtenu, le RMS finalise et clôt la procédure, et la phase nationale de notification de l'AMM peut être initiée. Si des divergences persistent, le laboratoire peut demander un arbitrage communautaire porté par le RMS devant le CHMP.

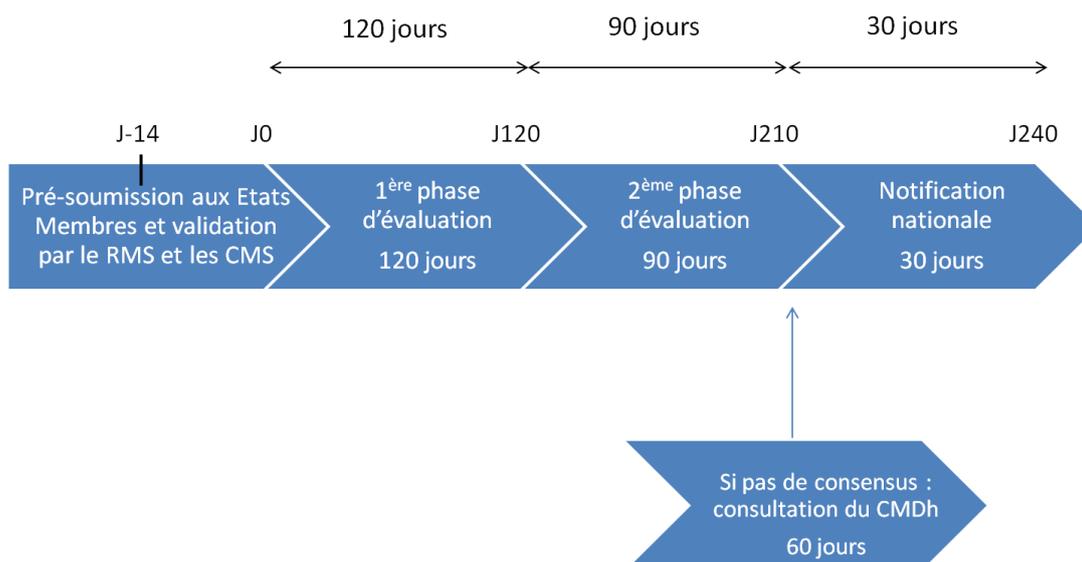


Figure 6 : Calendrier dans le cadre d'une DCP

4.2.4 Procédure de « repeat use » ou « nouvelle vague »

a) Définition

Il s'agit d'une procédure de reconnaissance mutuelle qui est utilisée après la fin d'une première MRP ou d'une DCP pour la reconnaissance d'une AMM par d'autres Etats Membres pour le même médicament. Cette procédure peut s'appliquer à une soumission dans un ou des Etat(s) Membre(s) qui n'ont pas été inclus dans la procédure initiale ou dans le(s)quel(s) la demande a été retirée durant la première procédure⁽²⁵⁾.

Elle se déroule selon les mêmes modalités que la procédure de reconnaissance mutuelle : le(s) nouvel (aux) Etat(s) Membre(s) impliqué(s) dans cette nouvelle vague doivent reconnaître l'AMM déjà délivrée par le RMS et ce en 90 jours (sans « clock-stop »). Toutefois, avant toute soumission d'une nouvelle vague de reconnaissance mutuelle, le demandeur doit prendre contact avec le RMS afin de s'assurer que les procédures de modifications/renouvellement éventuellement soumises précédemment sont terminées et qu'il n'y a pas de nécessité de prévoir une mise à jour du dossier avant démarrage de cette procédure de « repeat-use ».

Les Etats Membres ayant déjà participé à la procédure initiale (MRP ou DCP) et délivré l'AMM ne participent pas à cette nouvelle vague. En conséquence, si à l'issue de cette nouvelle vague, des modifications du dossier ou du RCP, étiquetage ou notice s'avèrent nécessaires, une ou plusieurs modifications adéquates devront être soumises par le demandeur dans l'ensemble des Etats Membres impliqués (ceux de la procédure initiale et de la nouvelle vague) ; le RMS assure la coordination et l'évaluation de ces modifications.

Le dossier est déposé au format CTD et la nouvelle vague de MRP peut démarrer 30 jours après finalisation de la première vague de MRP/ DCP (une fois le dossier mis à jour).

Il n'y a pas de nombre limité de procédures de « *repeat use* », celle-ci est donc possible jusqu'à ce que tous les Etats Membres soient impliqués dans la procédure ⁽²⁴⁾ ⁽²⁶⁾.

b) Les pré-requis à la procédure

Avant d'initier la procédure il peut être nécessaire d'effectuer :

- Une mise à jour du dossier incluant :
 - o les données/ informations soumises en réponse à question au cours d'une précédente procédure,
 - o la documentation liée aux variations, du renouvellement d'AMM, des engagements réalisés en dehors du cadre d'une variation,
 - o toutes les données complémentaires permettant d'assurer la conformité avec les exigences réglementaires (PSMF, RMP, environmental risk assesment,...)
- Une mise à jour du rapport d'évaluation par le RMS :
 - o si la procédure de « *repeat use* » suit une MRP (première vague ou vague ultérieure), le RMS rédige un addendum au rapport d'évaluation initial commentant les changements réalisés ultérieurement,
 - o si la procédure de « *repeat use* » suit une DCP, le RMS prépare la mise à jour du rapport d'évaluation reflétant en particulier les problématiques soulevées au cours de la procédure et comment celles-ci ont été résolues.

c) La procédure

La procédure se déroule de la manière suivante : le demandeur dépose le dossier auprès du (des) nouveau(x) CMS, puis le RMS envoie le rapport d'évaluation mis à jour au(x) nouveau(x) CMS. S'en suit une phase de validation de 14 jours puis une phase de reconnaissance mutuelle. Il y a 2 issues possibles :

- soit le(s) nouveau(x) CMS reconnai(ssen)t l'AMM avec le même RCP, notice et étiquetage que celui approuvé au cours de la précédente MRP ou DCP ;
- soit le(s) nouveau(x) CMS ne reconnai(ssen)t pas l'AMM avec le RCP, notice et étiquetage approuvés en raison du risque potentiel grave pour la santé publique. Dans ce cas, une procédure de consultation du CMDh peut être envisagée avec un arbitrage éventuel par le CHMP en cas de persistance du désaccord.

d) L'avis final

- soit l'AMM est octroyée dans le(s) nouveau(x) CMS avec le même RCP, notice et étiquetage que celui approuvé au cours de la précédente MRP ou DCP ;

- soit, une demande de variation du (des) nouveau(x) CMS pourra être déposée immédiatement après finalisation de la procédure de « *repeat use* » pour modifier le RCP, notice et étiquetage en vue d'une évaluation par tous les Etats Membres.

4.2.5 « *Duplicate dossier* »

a) *Définition*

Il n'existe pas de définition du « *duplicate dossier* » dans la législation pharmaceutique. En pratique, le « *dossier duplicate* » est défini en référence au premier dossier d'AMM. Le contenu du dossier (modules 1 à 5) et la base légale (directive 2001/83/CE) sont les mêmes que lors de la procédure initiale. Le nom de marque quant à lui est différent, et le titulaire d'AMM peut être identique ou différent.

b) *Les différents cas*

Le dossier est déposé auprès du RMS :

Le RMS initie alors une MRP ou DCP indépendante (numéro de procédure différent). Le(s) CMS peu(ven)t être différent(s) du dossier initial. Le RMS doit maintenir une information produit (RCP, notice et étiquetage) harmonisée si possible entre le « *duplicate dossier* » et le dossier initial.

Le dossier est déposé dans un CMS :

Si le titulaire d'AMM est différent il est possible de déposer le dossier en procédure nationale ou en procédure décentralisée. Si le dossier est déposé en procédure nationale et que le titulaire d'AMM demande une AMM dans un autre pays, il faudra initier une MRP. Si le titulaire d'AMM est identique il est nécessaire d'obtenir une AMM d'abord dans le RMS puis d'initier une phase de reconnaissance mutuelle ou une DCP.

Le RMS est automatiquement le même que dans la procédure initiale ⁽²⁶⁾.

4.2.6 La Procédure Nationale (PN)

La procédure nationale ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicaments dont la commercialisation est limitée au territoire national et qui ne sont pas autorisés dans un autre Etat Membre de l'Union Européenne. Afin d'obtenir une AMM nationale, une demande doit être soumise à l'autorité compétente de l'Etat Membre. Les règles concernant les documents ainsi que les procédures pour l'octroi des AMM sont établies par chaque autorité compétente au niveau national.

Le délai d'octroi d'une AMM varie en fonction des pays. Les règles concernant les procédures à suivre et la documentation à fournir sont établies par chaque autorité compétente au niveau national. En France, l'ANSM a fixé le délai maximum d'instruction de la demande à 210 jours à compter de la présentation d'un dossier de demande complet. Ce délai peut être suspendu en vue d'obtenir du demandeur des compléments d'information. A l'issue de

l'évaluation des données du dossier, c'est le Directeur Général de l'ANSM qui décide d'octroyer ou non une AMM ⁽¹⁶⁾ ⁽²⁴⁾.

a) Champ d'application

La procédure nationale est de nos jours très peu utilisée car elle est limitée, depuis le 1^{er} janvier 1998, à la phase initiale de la MRP. Elle n'est plus privilégiée pour les nouvelles molécules, mais reste utilisée dans certains cas, notamment pour une nouvelle demande d'AMM, une extension de gamme de médicaments déjà commercialisés et enregistrés en procédure nationale, ainsi que pour l'enregistrement des médicaments génériques. Elle continue en outre à s'appliquer pour la maintenance des AMM enregistrées historiquement en procédure nationale ⁽²⁾ ⁽¹⁶⁾.

b) Déroutement

En France, dans le cas d'une procédure nationale, le demandeur dépose le dossier auprès de l'ANSM. Le dossier sera évalué par des experts scientifiques répartis en différentes unités selon le type de produit et l'aire thérapeutique concernés. Si cela est nécessaire, ces experts peuvent faire appel aux groupes de travail de l'ANSM et à des experts externes. Un rapport d'évaluation du dossier est rédigé et présenté en Commission d'AMM. Cette commission regroupe les dirigeants de l'ANSM et des experts scientifiques de manière mensuelle. Après avis de la Commission d'AMM, c'est le Directeur Général de l'ANSM qui décide de l'octroi ou du refus de l'AMM et transmet la décision au laboratoire. La commission peut également demander des informations complémentaires au laboratoire sous la forme de questions auxquelles le demandeur devra répondre en renvoyant un « complément d'informations », une « mesure d'instruction » ou une « réponse aux questions » qui feront l'objet d'une nouvelle évaluation lors de la prochaine Commission d'AMM.

Conformément à l'article L.5311-1 du CSP, l'ANSM est également tenue de rendre « un rapport public de synthèse de l'évaluation effectuée pour tout nouveau médicament » : le RAPPE (Rapport public d'évaluation).

Par la suite toutes les modifications des données présentées dans le dossier initial devront être déclarées, et évaluées par l'Agence ⁽²⁾ ⁽²⁷⁾.

4.2.7 Comparaison des différentes procédures

Les différentes procédures d'enregistrement sont rappelées et comparées dans le tableau ci-après (Tableau 1).

Procédure/ Critères	Centralisée (PC)	Reconnaissance mutuelle (MRP)	Décentralisée (DCP)	Nationale (PN)
Bases légales	Règlement (CE) n° 726/2004 du 31 mars 2004 Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83/CE	Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83/CE		Règles établies par chaque autorité compétente au niveau national conformément aux articles de la directive 2001/83/CE (articles R.5121 du CSP en France)
Agence concernée/Evaluation	EMA (CHMP) Désignation (co)-rapporteur	Agence du RMS Choix RMS + CMS par le demandeur		Agence nationale (ANSM en France)
Etats concernés	Tous les EMs + Etats de l'EEE	Au moins 2 EMs (choix du demandeur)		Etat concerné par la demande
Conditions	Médicaments entrant dans le champ obligatoire et optionnel	AMM déjà obtenue dans un EM	Aucune AMM obtenue	Aucune AMM obtenue
Champs d'application	Champ obligatoire : médicaments de biotechnologie, médicaments orphelins, nouvelles substances actives (SIDA, cancer, maladie neurodégénérative, diabète, maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires, maladies virales Champ optionnel	Substances actives connues, nouvelles substances actives qui ne relèvent pas du champ obligatoire de la procédure centralisée, médicaments qui présentent une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique, ou qui présentent un intérêt communautaire pour le patient, médicaments à base de plantes, médicaments homéopathiques.		Demande nationale, tous les médicaments, excepté les produits pour lesquels la PC est obligatoire
Délais évaluation	150 à 210 jours + 67 jours (décision communautaire)	210 jours (AMM nationale) + 90 jours (reconnaissance mutuelle) + 30 jours (notification nationale)	105, 150 ou 210 jours + 30 jours (notification nationale)	210 jours
<i>Clock-stop</i>	J120 : 3 à 6 mois J180 : 1 mois	-	J105 : 3 mois	-
Arrêt procédure	Possibilité d'évaluation accélérée pour certains médicaments	Pas de possibilité de raccourcir la procédure	Possibilité de terminer la procédure à tout moment dès que le consensus est atteint	-
Opinion	Avis du CHMP à la majorité	1 ^{er} accord du RMS + opinion par consensus	« Vraie reconnaissance mutuelle », opinion par consensus	Agence nationale (Commission d'AMM + décision DG ANSM en France)
Arbitrage	CHMP	CMDh puis CHMP si divergences persistent		-
Autorité délivrant l'AMM	Commission Européenne (CE)	Autorité Nationale		Autorité Nationale (DG de l'ANSM en France)
Information produit	AMM unique : RCP, notice, étiquetage, 1 seul nom de marque, 1 seul titulaire + 1 représentant local /pays	AMM nationales : RCP, notice, étiquetage harmonisés, noms de marque peuvent être différents, titulaires peuvent être différents		AMM nationale

Tableau 1 : Comparaison des différentes procédures d'enregistrement d'un médicament à usage humain en Europe

5 L'AMM

5.1 Critères d'octroi

La notion d'AMM est évoquée à l'article L.5121-9 du CSP de la manière suivante : « *toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement [...] doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Union Européenne, ou le cas échéant, par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* »⁽²⁸⁾.

On retrouve la définition de l'octroi de l'AMM à l'Article 26 du Code Communautaire des médicaments. Cette définition a été transposée en droit français à l'article L.5121-9 du CSP : l'AMM « *est refusée lorsqu'il apparaît que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa **qualité**, à sa **sécurité** ou à son **efficacité** n'est pas considérée comme favorable, ou qu'il n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou est insuffisamment démontré par le demandeur. Elle est également refusée lorsque la documentation et les renseignements fournis ne sont pas conformes au dossier qui doit être présenté à l'appui de la demande* ».

En outre, selon ce même article, l'AMM « *peut être suspendue, retirée ou modifiée dans des conditions déterminées par décret en Conseil d'Etat, et notamment pour l'un des motifs suivants : le médicament est nocif, le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques, le rapport entre les bénéfices et les risques n'est pas favorable, la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, le titulaire de l'AMM ne respecte pas les conditions prévues au même article L. 5121-8 ou les obligations qui lui sont imposées en application des articles L. 5121-8-1 et L. 5121-24* »⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾.

De cet article ressortent les conclusions suivantes : afin d'obtenir son AMM, le médicament doit répondre aux exigences essentielles de **qualité**, de **sécurité** et de **efficacité**. Ce sont ces trois critères qui sont pris en compte et examinés tout au long de l'évaluation du médicament, en vue de démontrer que le rapport bénéfice/risque du médicament est toujours considéré comme favorable⁽²⁾.

5.2 Différents types d'AMM

Selon le médicament et les données présentes dans le dossier d'AMM au moment de la demande ainsi que la procédure utilisée en vue de l'enregistrement du médicament, le type d'AMM octroyée par les autorités compétentes ne sera pas forcément identique.

5.2.1 L'AMM standard ou « normale »

L'AMM « normale » est délivrée par l'autorité compétente pour une durée de cinq ans à l'issue de laquelle une réévaluation du rapport bénéfice/risque est effectuée à partir d'un dossier consolidé, notamment par la rédaction et la fourniture des PSUR (« *Periodic Safety*

Update Report ») ou PSUSA (« *PSUR Single Assessment* ») qui rapportent les données de pharmacovigilance recueillies au cours d'une période donnée. Si le rapport bénéfice/risque est considéré comme favorable, l'AMM sera renouvelée pour une durée illimitée. Si les données de pharmacovigilance recueillies à l'issue des cinq ans laissent persister une incertitude quant au rapport bénéfice/risque du médicament, l'autorité compétente peut procéder à un renouvellement d'une durée de cinq ans, à l'issue de laquelle une nouvelle évaluation du dossier permettra ou non d'obtenir un renouvellement illimité⁽²⁾.

5.2.2 L'AMM accélérée

Lorsque le médicament ou produit couvre un besoin thérapeutique majeur (maladie sérieuse, handicapante ou potentiellement mortelle) ou présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique, il est possible d'accélérer la procédure d'évaluation. L'évaluation peut ainsi être réalisée au bout de 150 jours au maximum au lieu de 210 jours dans le cas de la procédure normale d'évaluation^{(31) (32)}.

5.2.3 L'AMM conditionnelle

L'AMM conditionnelle est possible pour les médicaments enregistrés par procédure centralisée. Ce type d'AMM est évoqué à l'Article 14.7 du Règlement (CE) n°726/2004⁽³³⁾ et décrite dans le Règlement (CE) n°507/2006 qui lui est propre⁽³⁴⁾.

Elle concerne :

- les médicaments destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de maladies invalidantes graves ou de maladies susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital ;
- les médicaments destinés à être utilisés dans des situations d'urgence en réponse à des menaces pour la santé publique et nécessitant un accès rapide au marché ;
- les médicaments désignés comme médicaments orphelins.

L'AMM est valable seulement un an au lieu de cinq. Elle n'est accordée que si les exigences suivantes sont satisfaites :

- le rapport bénéfice/risque est favorable,
- le médicament répond à des besoins médicaux non couverts, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de méthode de diagnostic, traitement ou prévention efficace à l'égard de cette maladie ;
- les bénéfices pour la santé publique l'emportent sur le risque lié à une incertitude du fait d'une évaluation incomplète du médicament.

Le caractère provisoire peut être renouvelé si un rapport intermédiaire est fourni par le demandeur⁽³¹⁾.

L'AMM conditionnelle est octroyée pour une durée d'un an, et peut être renouvelée chaque année. Lorsque les obligations spécifiques (achèvement d'une étude clinique et démonstration

d'un rapport bénéfice/risque favorable, fourniture de données cliniques supplémentaires...) ont été remplies, le CHMP peut adopter à tout moment un avis en faveur de l'octroi d'une AMM « normale ».

5.2.4 L'AMM sous circonstances exceptionnelles

Ce type d'AMM est évoqué à l'Article 14.8 du Règlement (CE) n°726/2004⁽³³⁾.

Une AMM peut être autorisée de façon exceptionnelle lorsque pour certaines indications thérapeutiques le « *demandeur démontre qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité du médicament dans les conditions normales d'emploi* » (Article L5121-9 modifié par la loi n°2007-248 du 26 février 2007 - article 7 JORF du 27 février 2007) parce que les indications prévues pour le produit en cause sont si rares que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets, ou que l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets, ou que les principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements.

L'AMM peut alors être délivrée avec les réserves suivantes :

- le demandeur doit mener à son terme un programme d'essais défini dans le délai fixé par l'autorité compétente dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice/risque ;
- le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration ne peut être autorisée que sous contrôle médical strict (éventuellement en milieu hospitalier) ;
- la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question.

Si ces conditions sont respectées, l'AMM est octroyée pour une durée d'un an. Le rapport bénéfice/risque et les conditions de respect des obligations qui incombent au titulaire de l'AMM sont réévalués chaque année jusqu'à ce que le dossier d'évaluation du médicament soit complet^{(2) (31)}.

5.2.5 Cas particuliers : dérogations à l'AMM

a) *En Europe*

L'usage compassionnel

Une exception au système d'octroi d'AMM est prévue par l'Article 83 du Règlement (CE) n°726/2004 : il s'agit de « l'usage compassionnel »⁽³⁴⁾.

Il est défini de la manière suivante : « *on entend par « usage compassionnel », la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par*

un médicament autorisé. Le médicament concerné doit soit avoir fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, soit être en cours d'essais cliniques ».

Programme d'accès aux médicaments prioritaires : le projet « PRIME » (« PRIority MEDicines »)

Le 7 mars 2016, l'EMA a lancé son nouveau programme d'accès aux médicaments prioritaires, « PRIME » (« PRIority MEDicines »). L'objectif de PRIME est d'offrir un accès accéléré au marché à certains médicaments répondant à un besoin médical non satisfait, ainsi qu'un soutien amélioré à un stade précoce de développement permettant d'optimiser la production de données solides sur les risques et bénéfices qu'ils entraînent.

Cette possibilité d'accès plus rapide au marché pour certains médicaments s'appuie sur l'article 14 du règlement (CE) n° 726/2004. Cet article autorise, dans certaines conditions (médicaments « présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique »), une évaluation accélérée des produits par le CHMP de l'EMA. PRIME propose également un soutien plus global incluant un conseil scientifique, une interaction et un dialogue précoces entre l'Agence et les promoteurs, pour l'optimisation des projets de développement. Les petites et moyennes entreprises ainsi que les candidats du secteur académique ont la possibilité de faire une demande pour bénéficier de PRIME avant même de disposer de données cliniques préliminaires, sur la base de données non cliniques satisfaisantes et de données de tolérance issues des premiers essais cliniques⁽³⁵⁾.

Grâce à ce dispositif, l'EMA souhaite accélérer l'évaluation des demandes d'AMM et permettre un accès précoce des patients aux nouveaux traitements. Ce programme concerne les médicaments considérés comme prioritaires par l'Agence, c'est-à-dire des produits pouvant offrir un avantage thérapeutique majeur dans une pathologie par rapport aux traitements existants, ou des produits destinés à des patients sans option de traitement. Pour être éligible au PRIME, un produit doit démontrer, sur la base des données cliniques, son intérêt pour les patients dans le cadre de pathologies sans option de traitement⁽³⁶⁾.

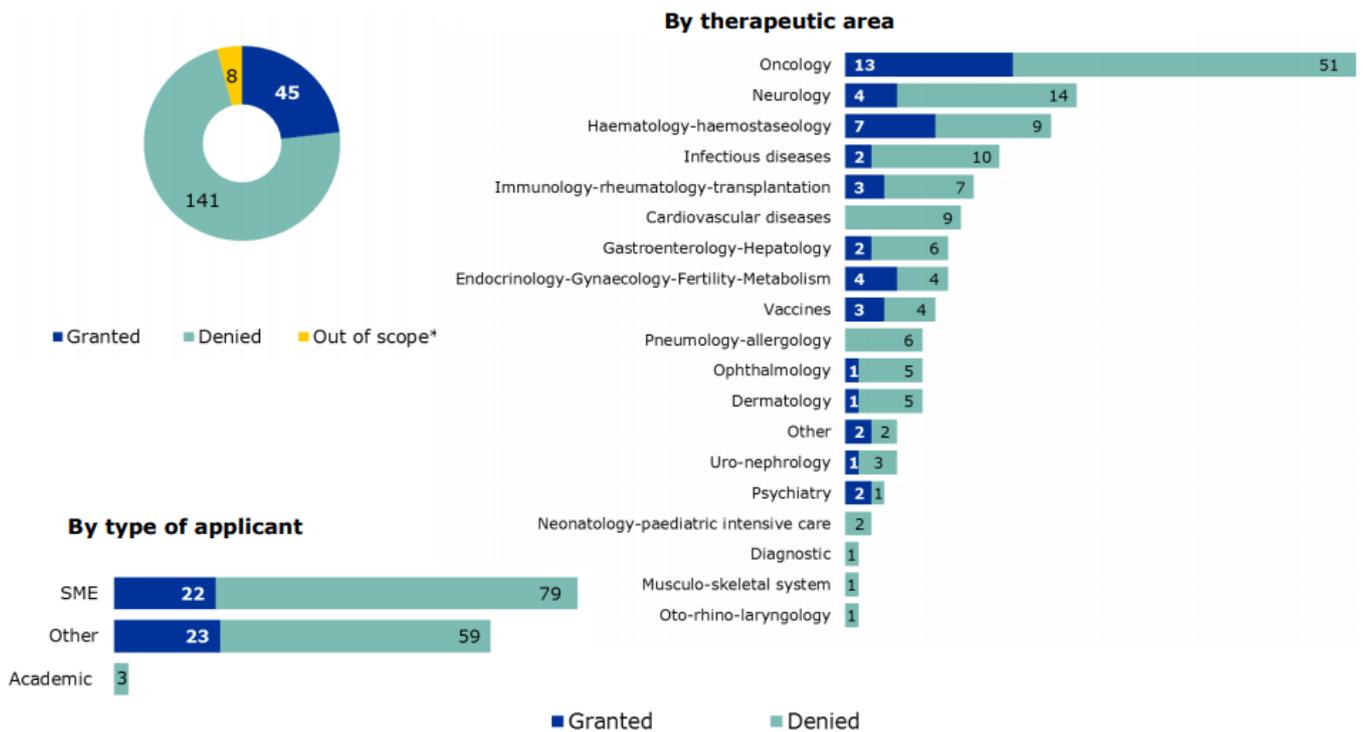
Au cours de sa réunion en juillet 2018, le CHMP a examiné 5 recommandations pour l'admissibilité au programme PRIME : 2 ont été accordées (dans le domaine de la Neurologie), et 3 ont été refusées.

Au total, depuis son lancement en mars 2016, le CHMP a examiné 194 recommandations pour l'admissibilité au programme PRIME :

- 45 ont été accordées dans les domaines thérapeutiques suivants : treize produits en Oncologie, quatre en Neurologie, sept en Hématologie, deux en Maladies infectieuses, trois en Immunologie-Rhumatologie-Transplantation, deux en Hépatogastro-Entérologie, quatre produits en Endocrinologie-Gynécologie-Fertilité-Métabolisme, trois Vaccins, un en Ophtalmologie, un en Dermatologie, un Uro-Néphrologie, deux en Psychiatrie, et 2 dans une autre aire thérapeutique non définie ;

- 141 ont été refusées ;
- et 8 ont été reçues mais non retenues pour une évaluation car considérées comme en dehors du champ d'application du projet PRIME ⁽³⁷⁾.

Cumulative overview of recommendations on PRIME eligibility requests adopted by 26 July 2018



* This indicates eligibility requests received but not started by EMA as they were deemed outside the scope of the scheme or with a format and content inadequate to support their review. These are not included in the breakdown by type of applicant or by therapeutic area.

Figure 7 : Demandes d'admissibilité au programme PRIME (26/07/2018)

b) En France

Afin de permettre un accès précoce à certains médicaments, la France a mis en place 2 régimes dérogatoires à l'AMM : les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ou ATU) et les Recommandations Temporaires d'Utilisation (ou RTU).

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation ou ATU

En France, il existe un système de dérogation similaire, celui des Autorisations Temporaires d'Utilisation ou ATU régi par l'Article L.5121-12 du CSP (reprenant l'Article 5 du CCM et l'Article 83 du Règlement (CE) n°726/2004). Les ATU permettent l'utilisation d'un médicament qui ne dispose pas d'une AMM française ou européenne dans le traitement, la prévention ou le diagnostic des maladies graves ou rares pour lesquelles il n'existe actuellement pas de traitement adéquat. Elle peut être accordée pour un patient particulier (ATU nominative), ou pour un groupe de patients (ATU de cohorte). Le demandeur doit justifier l'efficacité et la sécurité présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament dont l'évaluation est insuffisante, et s'engager à déposer une AMM dans un délai fixé^{(38) (39)}.

En France, la demande d'ATU est effectuée auprès de l'ANSM qui décide de son octroi ou non. Les médicaments disposant d'une ATU sont délivrés uniquement par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des hôpitaux.

Les Recommandations Temporaires d'Utilisation ou RTU

Les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) ont été introduites par la Loi Bertrand du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Cette loi a donné la possibilité d'encadrer l'utilisation de certains médicaments en dehors du cadre de l'AMM par des RTU pour des médicaments bénéficiant déjà d'une AMM en France, dans une indication ou dans des conditions d'utilisation non conformes à son AMM. L'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique issu de la loi du 29 décembre 2011, a été modifié par la loi du 08 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014. Le décret n° 2014-1703 du 30 décembre 2014 précise les règles relatives à l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation.

Les RTU sont à distinguer des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU), car les spécialités pharmaceutiques concernées bénéficient d'une AMM dans une autre indication thérapeutique et sont donc déjà commercialisées en France.

Une RTU est élaborée par l'ANSM lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

- il existe un besoin thérapeutique non couvert, c'est-à-dire qu'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte dans l'indication concernée ;
- le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable, à partir des données scientifiques disponibles d'efficacité et de sécurité.

L'utilisation de spécialités dans le cadre d'une RTU ne peut se substituer à un essai clinique capable d'apporter des réponses précises et indispensables sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament. Les RTU s'appliquent à l'ensemble des médicaments prescrits en ville comme à l'hôpital et prévoient notamment les modalités de suivi des patients et de recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de la spécialité, formalisées dans un protocole de suivi des patients, ainsi que la périodicité et les modalités de l'envoi à l'agence des rapports de synthèse de ces données par le(s) laboratoire(s) concerné(s).

La RTU répond à un double objectif :

- d'une part, elle vise à sécuriser l'utilisation des médicaments prescrits dans un cadre non conforme à leur AMM, en objectivant leur intérêt thérapeutique au regard des risques auxquels ils exposent les patients ;
- d'autre part, elle garantit la mise en place par le laboratoire concerné d'un suivi des patients traités dans ce cadre dérogatoire à l'AMM. Elle constitue ainsi un levier pour améliorer la connaissance du médicament dans l'utilisation considérée et incite le laboratoire à déposer une demande d'extension d'indication.

Il s'agit d'un dispositif d'encadrement temporaire ne pouvant excéder 3 ans, renouvelable. La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

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

- les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de la spécialité dans cette indication ou dans ces conditions d'utilisation ;
- le cas échéant, les titres et objectifs des recherches biomédicales en cours et leur état d'avancement ainsi que celles programmées en France ou en dehors du territoire national et la désignation des lieux de ces recherches lorsqu'elles sont effectuées en France ;
- une estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France ;
- un projet de protocole de suivi des patients précisant les données à suivre concernant l'efficacité et la sécurité de la spécialité dans l'indication considérée ou dans les conditions d'utilisation envisagées ainsi que les informations permettant de rendre compte des conditions réelles d'utilisation de la spécialité ;
- lorsque l'indication ou les conditions d'utilisation de la spécialité pharmaceutique concernée sont autorisées dans un autre Etat, la copie de cette autorisation et, le cas échéant, le résumé des caractéristiques du produit, ainsi que le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance ou les documents équivalents ;
- le cas échéant, une copie des décisions de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité prises par l'autorité compétente d'un autre Etat ;

- le cas échéant, la copie de tout avis scientifique rendu sur cette indication ou ces conditions d'utilisation par l'Agence européenne des médicaments ou par l'autorité compétente d'un autre Etat ;
- le cas échéant, l'intention du titulaire de déposer une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché en vue de l'extension des indications thérapeutiques ou de modification des conditions d'utilisation de la spécialité à la suite de la recommandation temporaire d'utilisation et le calendrier envisagé⁽⁴⁰⁾.

La RTU mentionne :

- l'indication dérogatoire ;
- la posologie et le mode d'administration ;
- si besoin, des précautions d'emploi, mises en garde ou contre-indications spécifiques au cadre de la RTU ;
- les effets indésirables ;
- le cas échéant, le classement de la spécialité si la RTU implique qu'il diffère de celui indiqué dans l'AMM à la rubrique « conditions de prescription et de délivrance » ;
- sa durée de validité.

Elle est assortie d'un argumentaire présentant les résultats scientifiques principaux sous-tendant le bienfondé de la RTU. Une même RTU peut concerner une ou plusieurs spécialités appartenant à un groupe générique dès lors que leur mécanisme d'action est similaire⁽⁴¹⁾.

La liste des spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une RTU est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

A l'heure actuelle en France, 19 spécialités pharmaceutiques font l'objet d'une RTU (Tableau 2) :

Spécialités pharmaceutiques	Substance active	Statut	Utilisation
AVASTIN®	Bevacizumab	Octroi 24/06/2015 Début 01/09/2015	Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans sa forme néovasculaire.
CIRCADIN	Mélatonine	Octroi 08/07/2015 Début 01/10/2015	Traitement des troubles du rythme veille-sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse ou à des troubles du spectre autistique chez l'enfant de plus de 6 ans.
GYMISO MISOONE	Misoprostol	Octroi 16/02/2018 Début 01/03/2018	Prise en charge des fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 semaines d'aménorrhée) en cas de grossesses arrêtées, des interruptions médicales de grossesses et des cas de morts fœtales in utero au-delà de 14 semaines d'aménorrhée, en association à la mifépristone.

HEMANGIOL	Propranolol	Octroi 08/07/2015 Début prévu lors de la publication de l'arrêté de prise en charge correspondant.	Traitement des patients pédiatriques atteints d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque et de cardiomyopathie, de troubles du rythme, de tétralogie de Fallot, du syndrome du QT long congénital et du syndrome de Marfan, justifiant d'un traitement par bêtabloquant.
INSPRA Et l'ensemble des spécialités identifiées comme génériques	Eplérénone	Octroi 18/06/2018 Début prévu lors de la publication de l'arrêté de prise en charge correspondant et du choix par les laboratoires de la CRO en charge du suivi.	Traitement chez les adultes de l'hyperaldostéronisme primaire en cas d'intolérance à la spironolactone.
KEYTRUDA	Pembrolizumab	Octroi 31/07/2018 Début prévu lors de la publication de l'arrêté de prise en charge correspondant.	Traitement adjuvant des patients adultes atteint d'un mélanome de stade III après résection complète.
LIORESAL® BACLOFENE Zentiva	Baclofène	Début 17/03/2014	Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles. Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles.
M-M-RVAXPRO PRIORIX	Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux vivant	Octroi 17/07/2018 Début prévu lors de la publication de l'arrêté de prise en charge correspondant et du choix par les laboratoires de la CRO en charge du suivi.	Vaccination en post exposition des nourrissons de 6 à 8 mois révolus en contact d'un cas de rougeole (dans les 72 heures) ; Vaccination des nourrissons de 6 à 8 mois révolus devant voyager dans une zone de forte endémicité.
MABTHERA	Rituximab	RTU établie le 30 juillet 2018, modifiée le 04 mars 2019. Début prévu lors de la publication de l'arrêté de prise en charge correspondant.	Traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, Immunoglobulines IV).
METHOTREXATE	Méthotrexate	Octroi 21/03/2016 Début 31/03/2017	Traitement médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU).

NOVOSEVEN	Eptacog alfa activé	Octroi 03/07/2017 Début prévu lors de la publication de l'arrêté de prise en charge correspondant.	Traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteurs, hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique.
OPDIVO	Nivolumab	Octroi 30/07/2018 Début prévu lors de la publication de l'arrêté de prise en charge correspondant.	Traitement adjuvant en monothérapie des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III ou IV, après résection complète.
REMICADE	Infliximab	Octroi 04/07/2014 Début 27/10/2014	Traitement de la maladie de Takayasu réfractaire aux traitements conventionnels.
TAFINLAR MEKINIST	Dabrafénib - Tramétinib	Octroi 31/07/2018 Début prévu lors de la publication de l'arrêté de prise en charge correspondant.	Traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.
THALIDOMIDE Celgene	Thalidomide	Octroi 05/05/2015 Début 08/06/2015 Révisée le 17/10/16	Traitement des aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1 ^{ère} intention (traitements locaux et colchicine). Traitement des formes cutanées du lupus érythémateux, y compris la maladie de Jessner-Kanof, en 2 ^{ème} ligne après échec des antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine). Traitement des formes aiguës sévères de l'érythème noueux lépreux (réaction lépreuse de type II). Traitement de la maladie de Crohn active, sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.
UVESTEROL® VITAMINE ADEC, solution buvable	Vitamines A, D, E et C	Etablie 01/02/2017 Début 03/02/2017	Déficit en vitamines ADEC chez les patients présentant un syndrome de malabsorption en lien notamment avec une cholestase, une insuffisance intestinale ou une insuffisance pancréatique incluant la mucoviscidose : patients ambulatoires à partir de l'âge d'un mois et patients hospitalisés de plus de 2 ans.

VELCADE®	Bortézomib	Octroi 02/03/2015 Début 02/04/2015	Traitement de l'Amylose AL non IgM et de la maladie de Randall.
VERAPAMIL spécialités orales	Vérapamil	Octroi le 03/08/2015 Début 12/10/2015	Traitement prophylactique de l'algie vasculaire de la face.
VYNDAQEL	Tafamidis	RTU établie le 28 novembre 2018. Début prévu lors de la publication de l'arrêté de prise en charge correspondant.	Traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine de forme héréditaire ou sénile, chez les patients adultes présentant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III.

Tableau 2 : Liste des spécialités pharmaceutiques faisant actuellement l'objet d'une RTU en France (Avril 2019)¹

5.3 Classification des médicaments

Conformément à l'article 71 du Titre VI du CCM, le médicament est classifié en fonction du risque associé à son utilisation dans l'une des classes suivantes :

- médicament soumis à prescription médicale ;
- médicament non soumis à prescription.

Les autorités compétentes peuvent fixer des sous-catégories pour les médicaments qui ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale. Dans ce cas, elles se réfèrent à la classification suivante :

- médicaments sur prescription médicale renouvelable ou non renouvelable ;
- médicaments soumis à prescription médicale spéciale ;
- médicaments sur prescription médicale restreinte, réservés à certains milieux spécialisés.

¹ Liste des spécialités pharmaceutiques disposant d'une RTU en France en Juillet 2016, cette liste est mise à jour sur le site de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) en fonction de l'octroi des demandes par les laboratoires pharmaceutiques.

5.3.1 Médicament soumis à prescription médicale

Les médicaments soumis à prescription médicale sont définis à l'article 71 Titre VI du CCM.

« Les médicaments sont soumis à prescription médicale lorsqu'ils :

- sont susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement, même dans des conditions normales d'emploi, s'ils sont utilisés sans surveillance médicale ;
- ou sont utilisés souvent, et dans une très large mesure, dans des conditions anormales d'emploi et que cela risque de mettre en danger directement ou indirectement la santé ;
- ou contiennent des substances ou des préparations à base de ces substances, dont il est indispensable d'approfondir l'activité et/ou les effets indésirables ;
- ou sont, sauf exception, prescrits par un médecin pour être administrés par voie parentérale ».

En France, lors de leur mise sur le marché, la majorité des médicaments, en raison de leur toxicité potentielle, sont classés sur des listes qui réglementent leur prescription. Certains médicaments, considérés comme bien tolérés, peuvent ne pas être placés sur une liste, ils sont dits hors liste. Ce classement peut ensuite être modifié si des éléments nouveaux le justifient.

La plupart des médicaments sont classés sur les listes I et II. Quelques-uns sont classés sur la liste des stupéfiants. Un médicament est classé sur la liste I lorsqu'il renferme une ou plusieurs substance(s) vénéneuse(s) jugée(s) « dangereuse(s) », il est considéré comme présentant un risque élevé pour la santé ou toxique. Un médicament est classé sur la liste II lorsqu'il renferme une ou plusieurs substance(s) vénéneuse(s) jugée(s) « potentiellement dangereuse(s) », il est considéré comme présentant un risque limité ou comme étant un produit nocif. Un médicament est classé stupéfiant ou toxicomanogène lorsque son utilisation risque de créer une dépendance ou une toxicomanie.

Il existe également une autre classification pour les médicaments dit « d'exception » et médicaments à prescription restreinte. Ces médicaments sont soumis à des conditions particulières de prescription et de délivrance :

- les médicaments d'exception : il s'agit de médicaments particulièrement innovants et coûteux et qui doivent être prescrits dans le respect des indications thérapeutiques prévues par la fiche d'information thérapeutique (FIT) établie par la Commission de la Transparence de la HAS. Ils sont prescrits sur une ordonnance spéciale (« ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception »), et disponibles en pharmacie de ville ;
- les médicaments réservés à l'usage hospitalier : la prescription est rédigée par un médecin hospitalier et la délivrance effectuée par un pharmacien hospitalier. L'administration de ces médicaments ne peut être effectuée qu'au cours d'une hospitalisation ;
- les médicaments à prescription hospitalière : la prescription est rédigée par un médecin hospitalier et la délivrance effectuée par un pharmacien hospitalier ou par un

pharmacien d'officine en ville. L'administration de ces médicaments peut être effectuée en ambulatoire ;

- les médicaments à prescription initiale hospitalière : la première prescription est obligatoirement faite par un médecin hospitalier, le renouvellement peut être effectué par n'importe quel praticien, les médicaments sont disponibles dans les pharmacies de ville ;
- les médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes : la prescription initiale du médicament est réservée aux médecins spécialistes dont la qualification est reconnue, le renouvellement peut être effectué par tout praticien, et la délivrance effectuée dans les pharmacies de ville ;
- les médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription est subordonnée à une surveillance biologique en raison d'une toxicité particulière ^{(42) (43) (44)}.

5.3.2 Médicament non soumis à prescription médicale

Les médicaments non soumis à prescription sont ceux qui ne répondent pas aux critères énumérés à l'Article 71 Titre VI du CCM ⁽⁴⁵⁾.

Les médicaments qui ne sont pas classés sur une liste sont en vente libre en pharmacie, c'est-à-dire qu'ils peuvent être délivrés par le pharmacien sans présentation d'une ordonnance, mais peuvent, bien entendu, être prescrits par les médecins. Ces médicaments ne sont pas pour autant dénués de risque et leur utilisation prolongée ou à fortes doses peut être à l'origine d'effets indésirables. Ils sont souvent utilisés en automédication (c'est-à-dire pris par le malade, de sa propre initiative ou à celle de son entourage).

Les médicaments en vente libre sont appelés OTC pour « Over The Counter » ⁽⁴²⁾.

Il existe 2 catégories :

- les médicaments « conseils » prescrits par les pharmaciens aux malades qui demandent conseil au pharmacien à l'occasion d'un symptôme,
- les médicaments « grand public » dont la promotion est assurée dans les médias et qui sont demandés par les « patients-clients » aux pharmaciens ⁽⁴⁶⁾.

L'ANSM définit la liste des médicaments qui peuvent être présentés en accès direct dans les pharmacies selon des critères choisis pour garantir la sécurité sanitaire et la sécurité des patients. Ces médicaments, du fait de leurs indications thérapeutiques, peuvent être utilisés sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, l'initiation ou la surveillance d'un traitement. De plus, ils présentent une posologie, une durée prévue de traitement et une notice adaptées. Le conditionnement correspond à la posologie et à la durée prévue de traitement.

Pour des raisons de sécurité, certains médicaments ne sont pas éligibles, en particulier, les médicaments présentant des contre-indications majeures ou un risque important d'interactions médicamenteuses, les médicaments destinés à la population pédiatrique, dont le niveau de sécurité ne serait pas suffisant pour une utilisation en automédication.

La liste est mise à jour régulièrement, suite à l'évaluation des demandes faites par les industriels. La mise à disposition de ces médicaments devant le comptoir ne devra intervenir qu'après publication sur le site Internet de l'ANSM ⁽⁴⁷⁾.

5.4 Droits conférés par l'AMM

L'AMM confère deux droits au titulaire : la commercialisation du médicament et la protection des données.

a) *La commercialisation*

L'AMM permet au titulaire de commercialiser le médicament dans un ou plusieurs Etats Membres de l'Union Européenne selon la procédure d'enregistrement utilisée.

b) *La protection des données*

Le dossier d'AMM est protégeable au titre de la propriété littéraire et artistique. Il s'agit d'une protection administrative car elle est attribuée par une administration (en France l'ANSM). Les données d'un dossier d'AMM bénéficient d'une double protection : une protection administrative des données de huit ans et une période d'exclusivité commerciale de dix ans.

Les résultats des études menées sur le médicament princeps sont des données qui bénéficient d'une protection administrative de huit ans, période pendant laquelle aucun génériqueur ne pourra faire référence au dossier d'AMM du médicament princeps. A la fin de cette période, les données ne deviennent pas publiques et sont toujours la propriété de l'exploitant du médicament. Le génériqueur n'a jamais directement accès au dossier d'AMM, seulement, à la fin de la période de protection, il peut faire référence au dossier du médicament princeps ; il devra néanmoins attendre la fin de la dixième année avant de pouvoir mettre effectivement le générique sur le marché. Ceci permet aux laboratoires génériqueurs d'initier au plus vite leur procédure de dépôt d'AMM afin de disposer d'une AMM et d'être prêts à commercialiser dès la date d'expiration du délai de dix ans. Il est cependant possible pour un médicament princeps d'obtenir une année supplémentaire de protection, si durant les huit premières années à partir de l'autorisation, une nouvelle indication thérapeutique est accordée entre la huitième et la dixième année post-AMM, ceci à condition que cette nouvelle indication apporte un avantage clinique important en comparaison avec les thérapies existantes ^{(48) (49) (50)}.

5.5 Abrogation, suspension, retrait d'AMM

a) *Abrogation*

Une AMM peut être abrogée par le Directeur Général de l'ANSM, le plus souvent à la demande du titulaire d'AMM. Cette décision est généralement motivée pour des raisons commerciales (et non liées à des problèmes de santé publique), et est définitive ⁽⁵¹⁾.

b) Suspension, retrait

Une AMM peut aussi être retirée ou suspendue à tout moment par les autorités compétentes, sans toutefois être abrogée.

La suspension d'une AMM est une mesure temporaire, le plus souvent urgente, prise par la Commission Européenne (CE) ou l'ANSM, afin de faire cesser la mise à disposition d'un médicament, dans l'intérêt des patients. La durée de la suspension ne peut excéder un an et peut aboutir à son retrait définitif. La décision de retrait est prise pour des raisons de santé publique, notamment lorsqu'il apparaît que l'évaluation du bénéfice du médicament au regard des risques liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité n'est pas ou plus considérée comme favorable ⁽⁵¹⁾.

Il incombe au titulaire de l'AMM de prendre toutes les dispositions utiles afin de faire cesser la distribution de la spécialité concernée lorsque l'autorisation est suspendue ou retirée ⁽⁵²⁾.

Ces décisions sont prises conformément aux dispositions de l'Article R.5121-47 du CSP :

L'AMM peut être suspendue ou retirée à tout moment si :

- il apparaît que le médicament est nocif dans les conditions normales d'utilisation,
- l'effet thérapeutique fait défaut,
- la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée,
- il apparaît que les renseignements fournis à l'occasion de la demande d'AMM sont erronés, ou n'ont pas été modifiés alors qu'ils auraient dû l'être au regard des progrès scientifiques et techniques, ou au regard de données nouvelles le justifiant ⁽⁵²⁾,
- les conditions prévues lors de la demande de mise sur le marché ne sont pas ou plus remplies,
- l'étiquetage ou la notice du médicament ne sont pas conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues ⁽⁵³⁾.

Les procédures d'enregistrement des médicaments étant le plus souvent des procédures communautaires, le retrait ou la suspension des AMM a une dimension européenne. Pour cela, différentes procédures d'arbitrage sont prévues :

- l'**article 107i** de la Directive 2001/83/CE peut être déclenché lorsqu'un Etat Membre envisage pour des raisons de sécurité (survenue d'effets indésirables graves), de suspendre en urgence l'AMM nationale d'un médicament qui a également une AMM dans un autre état membre de l'UE. La question de mesures immédiates à prendre est alors discutée au CHMP, en particulier celle de la suspension dans les autres Etats Membres concernés ;
- l'**article 31** de la Directive 2001/83/CE peut être déclenché lorsqu'un Etat Membre ou la Commission Européenne se pose la question du caractère favorable du rapport bénéfice/risque d'un médicament. Ce rapport bénéfice/risque est alors réévalué par le CHMP ^{(54) (55)}.

Le résultat de ces procédures d'arbitrage résulte en la modification des conditions d'octroi de l'AMM ou à son retrait.

5.6 Caducité

Le principe de caducité est défini à l'article 24.4 de la directive 2001/83/CE et l'article 14.4 du Règlement n°726/2004 (transposés en droit français articles R. 5121-36-1 et R. 5121-102 du CSP). Une AMM devient caduque lorsqu'il apparaît que le médicament n'a pas été mis sur le marché sur le territoire national dans les 3 années suivant la délivrance de l'autorisation ou que le médicament mis sur le marché sur le territoire national, n'est plus sur le marché pendant 3 années consécutives.

Le principe de caducité s'applique pour une AMM donnée, c'est à dire pour un dosage et une forme pharmaceutique donnés. Lorsqu'une AMM concerne plusieurs présentations d'un même médicament, le principe de caducité ne s'applique pas dès lors qu'au moins l'une de ces présentations est commercialisée. Pour les produits enregistrés en procédure centralisée, la commercialisation n'est plus possible dans aucun Etat Membre dès lors que l'AMM est caduque. Il est demandé aux titulaires de déclarer systématiquement à l'ANSM les AMM concernées par une caducité six mois avant la date d'échéance de l'AMM. Après examen, l'ANSM prend formellement acte de ces déclarations de caducité pour chaque AMM ⁽²⁴⁾.

6 Maintien des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)

Une fois l'AMM obtenue, le titulaire a l'obligation d'assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité du produit dans le respect de la réglementation en vigueur.

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

6.1 Cadre réglementaire

6.1.1 Bases légales

En Europe, l'EMA a développé depuis 2003 un règlement (CE 1084/2003 pour les MRP/DCP et CE 1085/2003 pour les PC) ainsi qu'une guideline sur les variations ⁽²³⁾. En 2008, un nouveau règlement n° 1234/2008 est venu arrêter les dispositions générales relatives à la modification des AMM, en procédures européennes (MRP, DCP, PC).

Ces dispositions sont applicables uniquement pour les produits enregistrés selon les procédures européennes.

Pour les produits enregistrés en procédure nationale, ce règlement a été transposé en droit français par le décret n° 2005-156 du 18 février 2005 relatif aux modifications d'AMM. Ce décret introduit dans le Code de la Santé Publique (CSP) les conditions de présentation et d'instruction des demandes. Un arrêté du 7 mars 2005 portant application de l'article R. 5121-41 du Code de la Santé Publique est venu fixer la liste positive des modifications (types IA et IB) ainsi que les conditions et la documentation requises.

Puis en 2012, le règlement n°712/2012 est venu modifier le règlement 1234/2008 pour étendre le champ d'application des dispositions européennes en matière de gestion des variations aux AMM obtenues en procédure nationale. Ce nouveau règlement est entré en

vigueur en France le 03 août 2013 et s'applique à tous les produits quelle que soit la procédure d'enregistrement.

6.1.2 Réglementation spécifique aux variations

Il existe une réglementation spécifique aux modifications des Autorisations de Mise sur le Marché définie selon le « *guideline* » de 2008 mis à jour avec le nouveau règlement n° 1234/2008 et relatif aux caractéristiques des différentes catégories de modifications. Ce « *guideline* » intitulé « *Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures* », présente une classification des variations en fonction du type de changement : changement administratif (A), changement qualitatif (concernant la substance active (B.I), le produit fini (B.II), la présentation d'un CEP d'un EST ou de monographies (B.III), les DM (B.IV), les autres procédures (B.V)), changement concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacovigilance (C).

Ce guideline permet également de définir le typage des variations (Annexe 2) ainsi que les conditions à remplir et la documentation à fournir pour le dépôt de la variation.

6.2 Les différents types de modifications ^{(56) (57)}

Toute modification des termes d'une AMM est appelée « variation ».

Il existe différents types de modifications d'une AMM : des modifications dites « mineures » (de type IA et IB) et « majeures » (de type II). Ces modifications entraînent des variations qui selon les cas peuvent être classées en variations pharmaceutiques, cliniques ou administratives. Les lignes directrices concernent également d'autres types de modifications telles que les extensions (extensions d'indication ou extensions de gamme) et les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité.

6.2.1 Les modifications mineures (type IA et IB) et majeures (type II)

a) *Les modifications mineures de type IA*

Il s'agit des modifications 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 (procédure dite « *Do and Tell* »).

Deux sous-groupes de ce type de variations sont définis :

- les variations de type IA : la notification est soumise dans les douze mois suivant la date de mise en œuvre de la modification ;

- les variations de type IA_{IN} (IN = « *Immediate Notification* ») : la notification doit être soumise immédiatement, au plus tard dans les 30 jours, après la mise en œuvre de la modification.

Pour le dépôt du dossier, deux options sont possibles :

- des demandes individuelles distinctes pour chaque modification de type IA,
- un groupe de modifications (sous forme d'un rapport annuel) de toutes les variations de type IA mises en œuvre au cours des douze mois précédents.

A réception du dossier, l'Agence notifie un J0 correspondant à la date de début de l'évaluation du dossier et informe les titulaires de la décision de notification (acceptation ou rejet) dans les 30 jours. En l'absence de réponse de l'Agence la variation est considérée comme approuvée (accord tacite) (Figure 8).

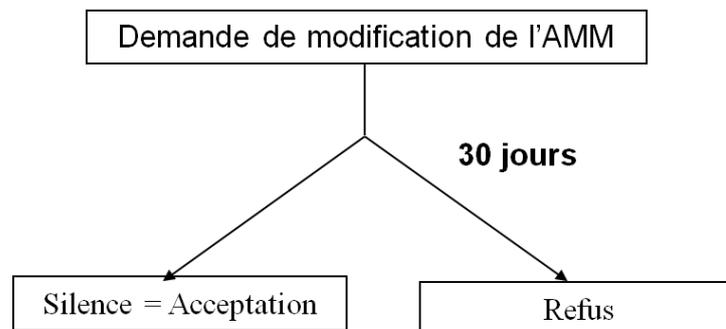


Figure 8 : Délais pour les demandes de modification de type IA

b) Les modifications mineures de type IB

Elles peuvent être de deux types : IB « *foreseen* » et IB « *unforeseen* » :

- modifications de type IB « *foreseen* » : 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. Si une des conditions des lignes directrices européennes n'est pas remplie la variation de type IB devient une type II. Cette modification ne peut être mise en œuvre qu'après notification au titulaire d'un avis favorable de l'Agence (procédure dite « *Tell, Wait and Do* »). L'Agence notifie un J0 correspondant à la date de début de l'instruction du dossier. Si dans les 30 jours suivant, l'Agence n'a pas transmis d'avis défavorable au titulaire, l'avis est considéré comme favorable (accord tacite) (Figure 9) ;
- modifications de type IB « *unforeseen* » : elles correspondent à des variations « non prévues » c'est-à-dire qu'elles ne sont référencées ni dans le Guideline Européen ni prévues dans l'article 5 de la Commission Régulation (EC) 1234/2008 de Juin 2014.

Un laboratoire pharmaceutique peut demander à ce qu'une nouvelle variation non prévue par les guidelines soit ajoutée sur une liste : l'article 5, disponible sur le site de l'EMA et actualisée en fonction des demandes effectuées par les laboratoires.

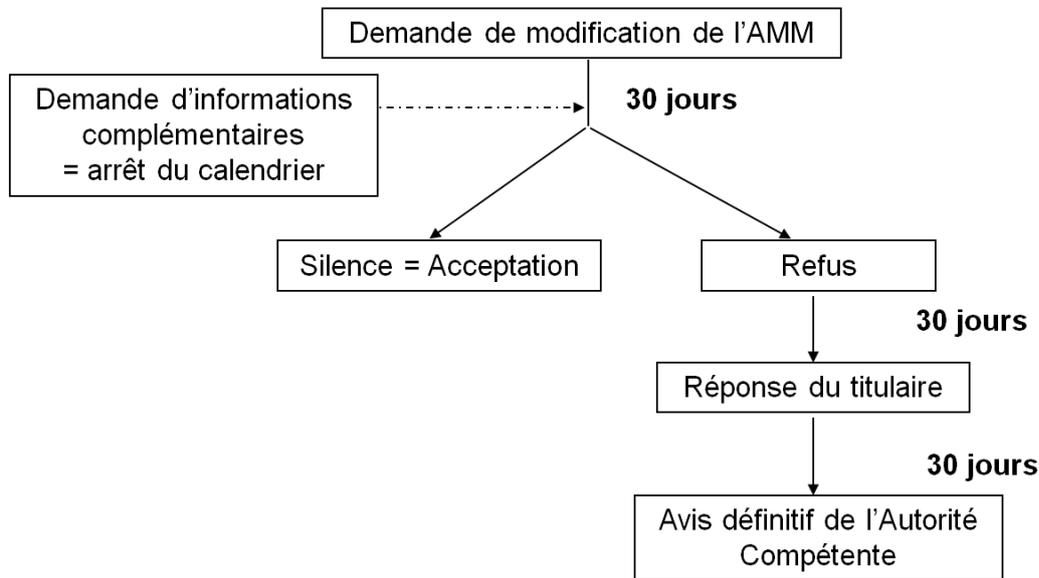


Figure 9: Délais pour les demandes de modification de type IB

b) Les modifications majeures de type II

Il s'agit de modifications qui sont susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament et qui ne sont pas une extension de gamme. Ces modifications ne peuvent être mises en œuvre qu'après approbation de l'Agence (procédure « *Tell and Wait* »). Celle-ci notifie un JO correspondant à la date de début de l'évaluation du dossier et émet un avis sur la demande dans les 60 jours qui suivent sa date de réception (JO). Selon l'urgence, la durée de l'évaluation peut être réduite à 30 jours ou étendue à 90 jours. Durant cette période 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 (Figure 10).

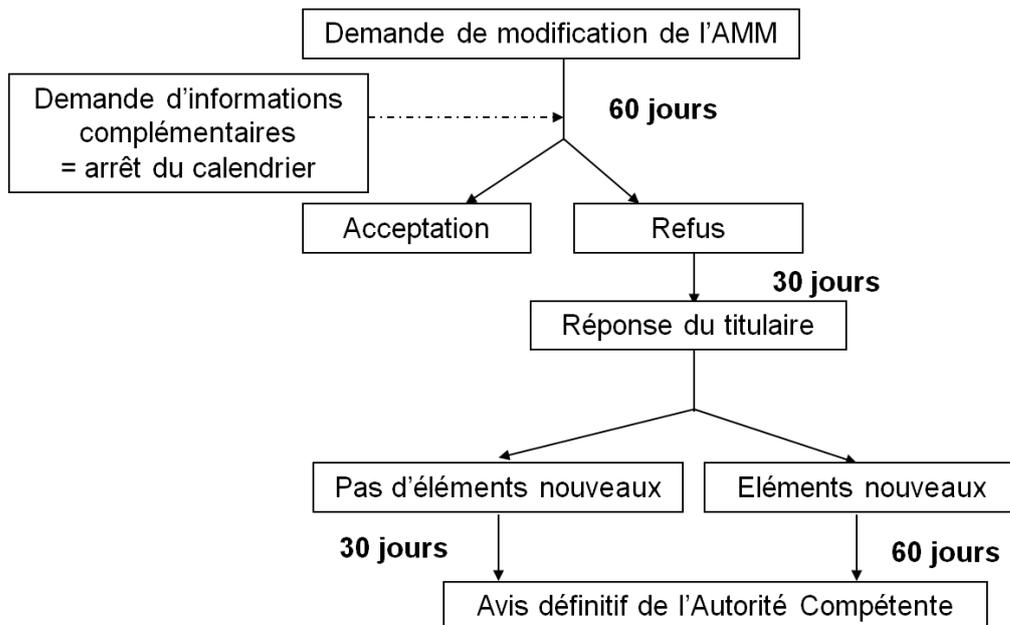


Figure 10 : Délais pour les demandes de modification de type II

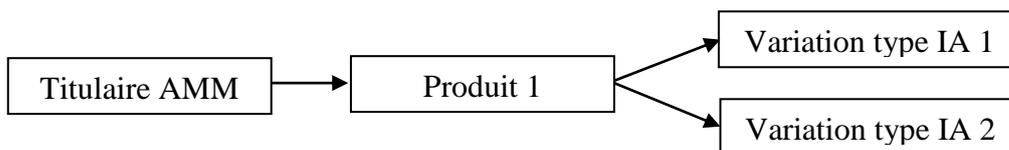
6.2.2 Cas particuliers ⁽²⁶⁾

a) Le « Grouping » :

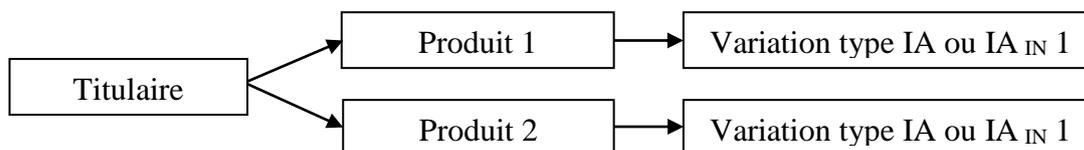
Il est possible dans certains cas et sous certaines conditions de déposer un dossier unique et regroupant plusieurs variations. Les conditions sont définies à l'article 7 (7.2 (b) et 7.2 (c)) et à l'Annexe III du règlement n°1234/2008/CE sur les variations.

Pour les groupements concernant des variations de type IA, il existe 3 cas :

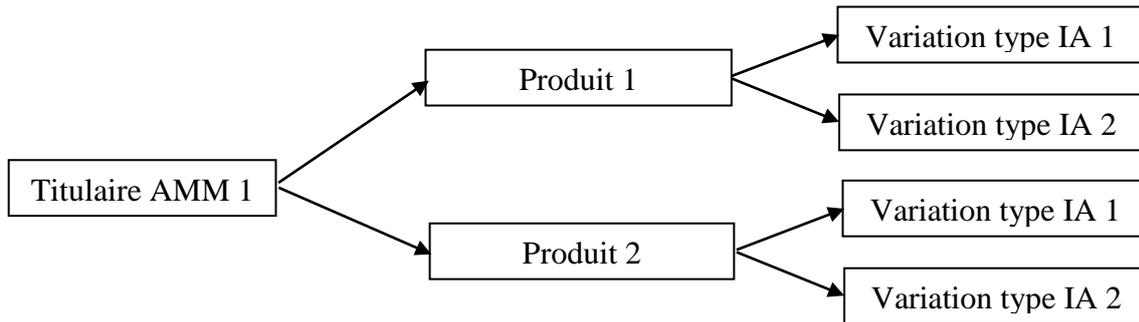
- Cas de **plusieurs variations** de type IA et qui affectent **une AMM** :



- Cas d'une **même variation** (IA ou IA_{IN}) et qui affectent **plusieurs AMM** :

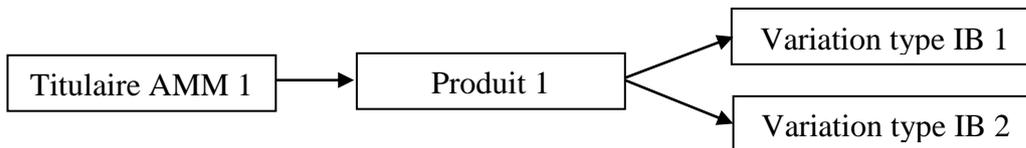


- Cas de **plusieurs variations de type IA** et qui affectent **plusieurs AMM** :

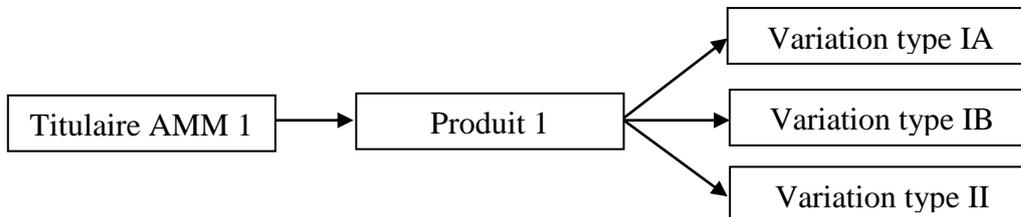


Pour les groupements concernant plusieurs types de variations (IA, IB, II, extension d'indication) et qui affectent une seule AMM

Ce type de groupement n'est possible que si les variations sont liées.



Ou

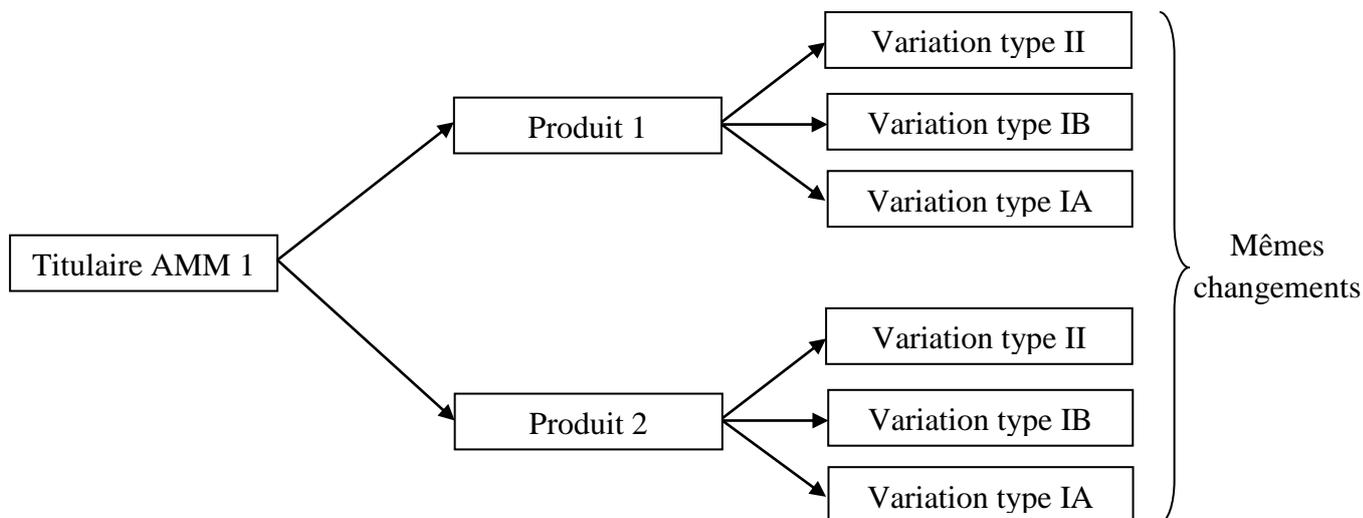


La soumission et le calendrier d'évaluation suivent la modification de classe la plus élevée. Un avis est donné pour chaque modification au sein du groupe. Le laboratoire a la possibilité de retirer une ou plusieurs modifications avant la fin de la procédure.

Dans le cas des procédures nationales, il est possible de soumettre plusieurs variations concernant plusieurs AMM nationales si les AMM concernées ne sont commercialisées que dans un seul Etat Membre.

b) Le « *Worksharing* »

Afin de simplifier l'évaluation il est possible pour le titulaire d'AMM d'effectuer une demande unique lorsque les **mêmes modifications** (même modification de type IB, même modification de type II ou même groupe de modifications) concernent **plusieurs AMM enregistrées selon une ou plusieurs procédures**.



La procédure de « *worksharing* » est une procédure optionnelle (choix du laboratoire titulaire de l'AMM) et concerne les médicaments enregistrés selon une procédure nationale, centralisée, décentralisée et/ou de reconnaissance mutuelle.

Une seule autorité, l'autorité de référence, sera chargée d'effectuer l'évaluation pour le compte des autres autorités concernées. Si au moins un médicament est enregistré en procédure centralisée, c'est l'EMA qui sera désignée comme autorité de référence ; dans tous les autres cas, une autorité nationale compétente sera choisie par le CMDh en tenant compte des propositions du laboratoire. L'évaluation est identique aux variations de type II. Toutes les modifications proposées sont évaluées et un avis sera rendu pour chacune. Le laboratoire aura la possibilité de retirer une ou plusieurs modifications avant la fin de la procédure. A la fin de l'évaluation il peut y avoir un accord ou un refus pour toutes les modifications ou un accord partiel (en cas de refus ou de retrait d'une ou plusieurs modifications). En cas de désaccord d'un ou plusieurs Etat(s) Membre(s) portant sur l'une ou l'ensemble des modifications, une procédure d'arbitrage peut être effectuée par le CMDh.

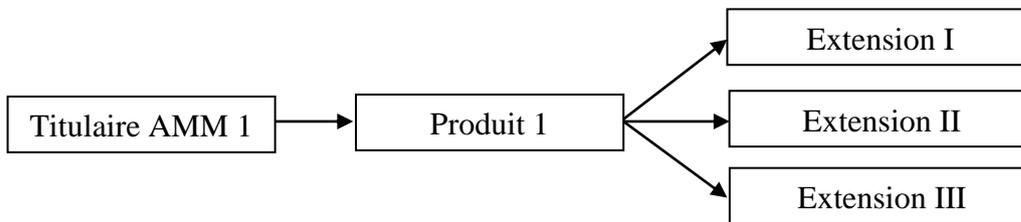
6.2.3 Les extensions

Les modifications devant être considérées comme des extensions sont définies à l'Annexe I du Règlement (CE) n°1234/2008. Elles peuvent concerner des modifications de la (des) substance(s) active(s), des modifications du dosage, de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration.

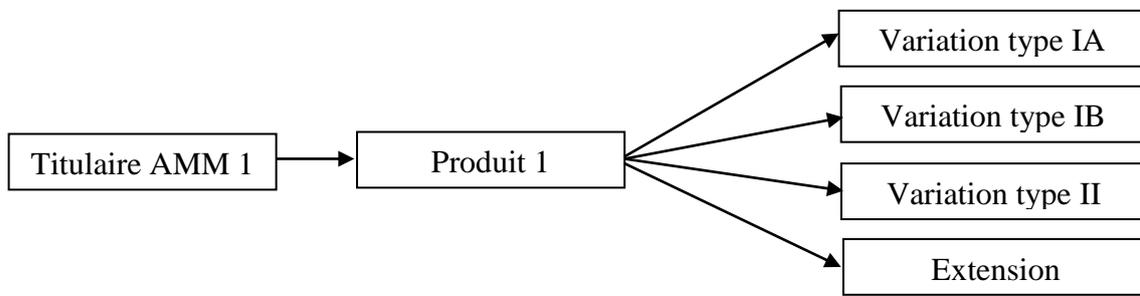
Une demande d'extension est évaluée suivant la même procédure que l'AMM initiale et donne lieu à l'octroi d'une nouvelle AMM ou bien est incluse dans l'AMM initiale à laquelle elle se rapporte.

Le titulaire de l'AMM peut soumettre en une notification unique une ou plusieurs extensions ou regrouper en une notification unique une ou plusieurs extensions avec une ou plusieurs variations.

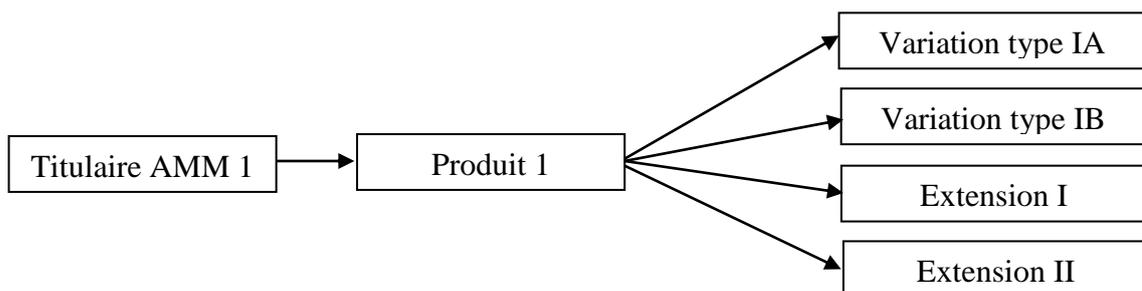
- Cas de regroupement de **plusieurs extensions** :



- Cas de regroupement d'**une extension avec plusieurs variations** :



- Cas de regroupement de **plusieurs extensions avec plusieurs variations** :



6.2.4 Les mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité

Ces mesures sont définies à l'article 22 du règlement (CE) n°1234/2008. Cet article prévoit que, dans l'éventualité d'un risque pour la santé publique le titulaire est autorisé à prendre, à titre provisoire, des mesures de restriction urgentes pour des raisons de sécurité.

On entend par « mesure de restriction urgente pour des raisons de sécurité » tout changement provisoire des termes de l'AMM rendu nécessaire par de nouvelles informations sur la sécurité d'utilisation du médicament. Ces changements urgents doivent être ensuite officialisés au moyen d'une modification correspondante de l'AMM. Ces restrictions peuvent

aussi être imposées par la Commission (dans le cas de médicaments autorisés selon la procédure centralisée) ou par les autorités nationales compétentes (dans le cas de médicaments autorisés selon la procédure nationale), s'il existe un risque pour la santé publique lié à un médicament ⁽⁵⁷⁾.

6.2.5 Modifications non visées par le règlement

Il existe des modifications qui ne sont pas prévues par le règlement (CE) n°1234/2008, il s'agit des modifications suivantes :

- changement dans l'**étiquetage** et ou la **notice** sans changement du RCP (article 61(3) de la directive 2001/83/CE et article R5121-41 du CSP). Les autorités notifient dans un délai de 90 jours (le silence vaut acceptation) ;
- changement du **titulaire** de l'AMM en France (article R5121-46 du CSP). Les autorités notifient dans un délai de 60 jours (le silence vaut acceptation) ;
- changement relatif à l'**exploitant** : selon le même principe que pour un changement dans l'étiquetage et ou la notice sans changement du RCP ⁽⁵⁸⁾.

6.3 Les différents types de changements

6.3.1 Changements qualitatifs : les variations pharmaceutiques

Une variation pharmaceutique concerne tout changement ayant un impact sur le Module 3 (partie « Qualité » du dossier d'AMM) d'une spécialité pharmaceutique. Le changement proposé doit faire l'objet d'un dépôt auprès des Autorités afin d'évaluer sa recevabilité et de maintenir le dossier du produit à jour.

Ces changements sont décrits dans la partie B) « changement qualitatif » du « *guideline* » de 2008 issu du règlement (CE) n° 1234/2008 :

- la partie B.I concerne les changements relatifs à la substance active ;
- la partie B.II concerne les changements relatifs au produit fini ;
- la partie B.III correspond à la présentation d'un certificat de Conformité à la Pharmacopée Européenne CEP, ou d'un certificat de conformité relatif au risque d'EST (ou TSE (« *Transmissible Spongiform Encephalopathies* ») incluant le risque d'ESB (ou BSE « *Bovine Spongiform Encephalopathy* »), ou encore un changement de monographies ;
- la partie B.IV correspond à un changement portant sur les Dispositifs Médicaux (DM) ;
- la partie B.V regroupe d'autres procédures particulières telles que la présentation d'un Dossier Permanent du Plasma (DPP), d'un Dossier Permanent de l'Antigène Vaccinal (DPAV), une mise à jour suite à une procédure de saisine, ou une présentation du protocole de gestion des modifications.

Dans chacune de ces parties, il est précisé pour chaque type de changement les conditions à remplir ainsi que la documentation à fournir pour l'évaluation.

a) Contenu du dossier à déposer

Pour ce type de variations, il faut soumettre au format CTD les Modules 2 (« *CTD - Summaries* ») et 3 (« *Quality* »), ainsi que le Module 1 (« *Administrative and Prescribing Information* »).

Le dossier pharmaceutique doit être en adéquation avec la réglementation en vigueur (lignes directrices du règlement n°1234/2008/CE). En cas de manquement ou en cas d'information insuffisante, le dossier ne sera pas recevable lors du dépôt auprès des Autorités.

Module 1 (« *Administrative and Prescribing Information* ») :

Il s'agit de la partie administrative du dossier d'AMM. En France, la liste des éléments à fournir pour constituer ce module est présentée dans l'« avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humains » établi par l'ANSM est mis à jour en septembre 2014.

Il se compose de :

- la lettre de demande (« *Cover Letter* ») ;
- le formulaire de demande (« *Application Form* ») ;
- les annexes du formulaire (selon le type de variation) : résumé de la variation, certificats de conformité (à la pharmacopée européenne, TSE/BSE, aux Bonnes Pratiques de Fabrication) ;
- les annexes proposées de l'AMM (RCP, notice, étiquetage, étui) lorsqu'il s'agit d'une variation pharmaceutique avec un impact sur ces annexes (exemple : extension de la durée de conservation) ;
- pour les variations de type II, le *Curriculum Vitae* (CV) de l'expert qualité qui assure la validité des informations soumises dans le dossier.

Module 2 « *CTD-Summaries* » :

Il s'agit d'un résumé du Module 3, d'une discussion sur les paramètres de la variation et parfois d'une justification de la classification de la variation si cela est nécessaire. Il est validé par l'expert pharmaceutique dont le CV est fourni dans le Module 1.

Module 3 « *Quality* » :

Il contient toutes les données supportives chimiques, pharmaceutiques et biologiques de la substance active et du produit fini.

b) Dépôt du dossier de variation pharmaceutique

Toute demande relative à une AMM (demande initiale, renouvellement ou modification) doit être accompagnée du versement d'une taxe conformément à la réglementation en vigueur. La taxe doit être acquittée pour chaque demande d'AMM ou pour chaque demande de

modification d'AMM, même dans le cas de groupe de modifications (« *grouping* ») non liées, et pour chaque NL concerné. Il faut donc autant de taxes que d'AMM concernées par la demande et autant de taxes que de modifications demandées. Les modalités de paiement sont identiques quel que soit le support de soumission (papier, « *NeeS* », « *e-CTD* »). En France, les taxes doivent être payées auprès de la Direction des Créances Spéciales du Trésor (DCST) de Châtellerault avant l'envoi de la demande à l'ANSM. Le barème des taxes est fixé par l'article 344 *undecies* A de l'Annexe 3 du Code Général des Impôts (CGI)⁽²⁴⁾.

Pour que le dossier soit recevable pour l'ANSM, il doit contenir les preuves du paiement des taxes correspondant aux demandes déposées (par exemple : code TD0104 pour les modifications d'AMM, soit 1 400 €). Le montant des redevances est identique quel que soit le type de variation (variations de type IA, IA_{IN}, IB, et II), ce qui n'est pas le cas dans la plupart des autres pays de l'UE.

En plus de ces différentes pièces, il faut fournir un formulaire d'identification de la demande, et dans certains cas des échantillons du produit fini. Les modalités relatives à la fourniture de ces échantillons sont décrites dans le document de référence du CMDh « *Mock-ups, specimens and samples – Variation* » CMDh/261/2012 révision n°2 de Septembre 2013 (Annexe 3). Les variations concernées sont les suivantes :

- B.II.a.1 : changement ou ajout de gravures en creux ou en relief ou d'autres marquages, y compris remplacement ou ajout d'encres utilisées pour le marquage des médicaments ;
- B.II.a.2 : changement dans la forme ou les dimensions de la forme pharmaceutique ;
- B.II.3.a : changements dans la composition (excipients) du produit fini ;
- B.II.e.1 : changement dans le conditionnement primaire du produit fini ;
- B.II.e.4 : changement dans la forme ou les dimensions du contenant ou de la fermeture (conditionnement primaire) ;
- B.IV.1 changement d'un doseur ou d'un dispositif d'administration.

Dans le cas où la variation impacte les annexes de l'AMM (Annexe I : RCP, Annexe II : formulation, Annexes IIIA : étiquetage et IIIB : notice), il faut également joindre au dossier les projets d'annexes (en français pour les procédures nationales)⁽²⁴⁾. Ces projets d'annexes sont préparés selon le modèle établi par l'ANSM (AMM QRD Template 10). La feuille de style a été actualisée selon la version en vigueur du modèle d'annexes européen. Elle tient compte des évolutions de la réglementation relative à la pharmacovigilance introduite au niveau européen en décembre 2010 et transposée en droit national en novembre 2012⁽⁵⁹⁾. L'utilisation de la feuille de style T10 est obligatoire depuis le 15 février 2017. Elle est conforme au QRD Template actuellement en vigueur au niveau européen (version 10 pour les PC et version 4 pour les RMP, DCP, referral et PSUSA). Le contenu des rubriques correspond à la traduction française du QRD Template 10. Il existe deux modèles de document à télécharger via le site de l'ANSM :

- un modèle « complet » : à utiliser dans le cadre d'une demande d'AMM initiale, d'un renouvellement, d'une demande d'ATU, d'une demande de modification portant sur

l'ensemble des rubriques ou dans le cadre d'une demande de modification en procédure européenne (proposition de traduction) ;

- un modèle « partiel » : à utiliser uniquement dans le cadre d'une demande de modification d'AMM en procédure nationale, en vue d'un rectificatif de classe (plus de 10 spécialités) ou pour des modifications administratives (changements d'adresse, titulaire et exploitant). Seules les rubriques concernées par la demande de modification seront complétées. Pour toute autre utilisation de ce modèle, une demande de dérogation doit être adressée auprès de la direction concernée.

A noter que pour toute demande utilisant pour la première fois le nouveau format de la feuille de style (version 10), le modèle complet consolidé 4 annexes doit être utilisé.

L'ANSM a émis en février 2017 un document intitulé « Recommandations relatives à la rédaction des projets d'annexes de l'AMM (modèle / feuille de style) » dans lequel sont définies les modalités de rédaction de ces projets d'annexes ainsi qu'un tutoriel pour aider à la rédaction correcte de l'AMM en feuille de style ⁽⁶⁰⁾.

c) Après le dépôt

En France, à réception du dossier, l'ANSM évalue sa recevabilité et fixe la date de début de son instruction (J0 du calendrier).

- Pour les variations de type IA et IA_{IN}, le RMS/ l'Autorité Compétente/ l'EMA examine la demande et informe les titulaires (ainsi que le CMS le cas échéant) de la décision de notification (acceptation ou rejet) dans les 30 jours suivant le dépôt. En l'absence de réponse, la variation est considérée comme approuvée (accord tacite). Dans le cas où la modification entraîne une actualisation des annexes, l'Autorité Compétente envoie un rectificatif d'AMM ; le titulaire dispose alors d'un délai de 15 jours pour faire des commentaires sur les projets de rectificatifs qui impactent les annexes de l'AMM. Le rectificatif commenté est alors renvoyé à l'ANSM pour notification. L'actualisation des annexes doit intervenir dans les 6 mois pour les procédures de reconnaissance mutuelle (MRP), les procédures décentralisées (DCP), les procédures nationales (PN), et dans les 12 mois en procédure centralisée (PC). En cas d'opinion défavorable, le laboratoire doit cesser immédiatement la mise en œuvre des changements concernés.
- Pour les variations de type IB, le RMS/ l'Autorité Compétente/ l'EMA examine la demande et informe le titulaire (ainsi que le CMS et le rapporteur le cas échéant) du résultat dans les 30 jours qui suivent la validation de la demande (date d'accusé de réception si notification conforme). En cas d'avis défavorable, le titulaire de l'AMM dispose de 30 jours pour soumettre ses réponses (en cas de non réponse le dossier est rejeté). Le RMS/ l'Autorité Compétente/ l'EMA informe dans les 30 jours suivant la réception des réponses si celles-ci sont acceptées ou si le rejet est définitif. Le silence des Autorités dans les 30 jours vaut approbation, la mise en œuvre est alors possible. Si la modification entraîne une actualisation des annexes, celle-ci doit intervenir dans

les 6 mois pour les MRP, DCP et PN, ou 12 mois pour les PC (la mise en œuvre est possible sans attendre). Si dans les 30 jours suivant, l'Agence n'a pas transmis d'avis défavorable au titulaire, l'avis est considéré comme favorable (accord tacite).

- Enfin pour les variations de type II, le RMS/ l'Autorité Compétente/ l'EMA accuse réception d'une demande conforme et informe le titulaire (ainsi que le CMS le cas échéant) du calendrier d'examen. Le calendrier pour l'évaluation de ces variations est normalement de 60 jours mais peut-être ramené à 30 jours en cas d'urgence pour des raisons de sécurité, ou allongé à 90 jours pour des changements/ajouts d'indication thérapeutique ou de « *grouping* ».

Durant la période d'évaluation, les autorités ont la possibilité de demander des informations supplémentaires (« *Request for Supplementary Information* » ou RSI) ainsi qu'un rapport préliminaire d'évaluation de la variation (« *Preliminary Variation Assessment Report* » ou PVAR).

Pour les MRP/DCP, un arrêt d'horloge (« *clock-stop* ») est possible pour fournir les réponses. Cet arrêt est en général de 30 jours. Un nouveau délai d'évaluation des réponses de 30 à 60 jours est attribué.

Après examen, dans le cas des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées, le rapport final d'évaluation de la variation (« *Final Variation Assessment Report* » ou FVAR) est envoyé par le RMS aux CMS et au demandeur, avec possibilité de « *break out session* » (séance de discussion avec le demandeur) si des objections majeures persistent c'est-à-dire si au moins un des Etats Membres évoque un risque pour la Santé Publique. Dans ce cas, une procédure de saisine du CMDh est amorcée selon l'article 29.

Les Autorités Compétentes envoient une notification dans les deux mois (ou dans les 30 jours lorsque la modification entraîne une prolongation de 6 mois du Certificat Complémentaire de Protection CCP). La mise en œuvre de la modification a lieu dans les 30 jours après réception de l'accord de fin de procédure par le RMS et si les traductions ont été soumises dans les 7 jours suivant la fin de la procédure. En cas de rejet, le RMS clôt la procédure en incluant les raisons du rejet. En procédure nationale, la décision doit être également motivée par l'Autorité Compétente en cas de refus.

En procédure centralisée, un avis est rendu par le CHMP et est transmis à l'EMA. Celle-ci informe alors le titulaire dans un délai de 15 jours. Le titulaire soumet les traductions dans les 7 jours. C'est ensuite la Commission Européenne qui est chargée de modifier l'AMM dans un délai de 2 mois ou 12 mois selon les cas. Pour les modifications liées à des questions de sécurité, le délai de mise en œuvre est convenu entre le titulaire et le RMS/ l'Autorité Compétente/ la Commission Européenne ⁽²⁶⁾ ⁽⁵⁸⁾.

d) Exemples de variations pharmaceutiques

Chaque variation pharmaceutique a ses particularités. On peut citer quelques exemples de variations telles que des variations de type :

- IA_{IN} n° B.II.3.a : « changements dans la composition (excipients) du produit fini » ;
- IB « *foreseen* » n°B.III.1.a.3 : « présentation d'un certificat de conformité à la pharmacopée européenne pour une substance active – nouveau certificat présenté par un nouveau fabricant » avec une variation liée de type IA n°B.II.b.1.a : « changement des paramètres de spécifications et/ou des limites d'une substance active dans le procédé de fabrication de la substance active- ajout d'un nouveau paramètre de spécification dans la spécification, avec la méthode d'essai correspondante » ;
- IA_{IN} n°B.II.e.6.a : « changement apporté dans un élément du matériau de conditionnement (primaire) qui n'est pas en contact avec la formulation du produit fini : ajout d'un système de sécurité additionnel au système de sécurité déjà présent (pour un médicament destiné à l'export) » ;
- IA n°B.III.1.a.2 : « présentation d'un Certificat de Conformité à la Pharmacopée Européenne actualisé pour une substance active par un fabricant déjà approuvé » ;
- IB n°B.I.a.1.z : « changement du fabricant d'une matière première utilisée dans le procédé de fabrication d'une substance active – présentation d'un CEP et mise à jour des sections du dossier relatives à la substance active » ;
- IB n°B.II.f.1.b.1 : « extension de la durée de conservation du produit fini » ;
- II n°B.II.b.3.b : « changements importants dans le procédé de fabrication du produit fini susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité du médicament ».

6.3.2 Variations cliniques

Les variations cliniques sont des variations thérapeutiques en général de type II, liées à des modifications portant sur les données de sécurité du RCP. Les rubriques généralement impactées du RCP (Annexe I) sont les suivantes :

- 4.3 : Contre-indications.
- 4.4 : Mises en garde et précautions particulières d'emploi.
- 4.5 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.
- 4.6 : Grossesse et allaitement.
- 4.7 : Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
- 4.8 : Effets indésirables.
- 4.9 : Surdosage.

Les rubriques correspondantes de la notice (Annexe IIIB) et de l'étiquetage (Annexe IIIA) selon les cas doivent être mises à jour en conséquence.

Des modifications portant sur les rubriques 4.2 « Posologie », 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » et 5.2 « Propriétés pharmacocinétiques » peuvent également être introduites.

Les variations cliniques visent à actualiser les informations relatives à la sécurité d'emploi du médicament et à renforcer des messages d'alerte.

a) Les Demandes de Modification de l'Information (DMI)

Parmi les variations cliniques, on retrouve les Demandes de Modification de l'Information ou DMI.

Les DMI peuvent être initiées :

- par le laboratoire : modifications de documents de référence tels que : « *Company Core Safety Information* » (CCSI), « *Company Core Data Sheet* » (CCDS), « *Global Labelling Update* » (GLU), ou modifications déclenchées par un signal de pharmacovigilance ;
- sur demande des autorités : par l'ANSM, ou en vue de l'implémentation des modifications suite à des procédures issues du CMDh.

D'après les « *guidelines* » de 2008 du Règlement n°1234/2008/CE, il s'agit de variation de type II n°C.I.4 : « *changement(s) dans le RCP et la notice en raison de nouvelles données en matière de pharmacovigilance pour mise en conformité avec le Global Labelling Update (GLU), la Company Core Data Sheet (CCDS) ou la Company Core Safety Information (CCSI)* ».

i. DMI initiées par le laboratoire ⁽⁶¹⁾

Il s'agit de la mise à jour par le laboratoire des documents de référence suivants : CCSI, CCDS, CSP, GLU.

- La **CCSI** (« *Company Core Safety Information* ») : ce document contient les informations de tolérance pour l'évaluation de la sécurité de la spécialité. Il contient l'information minimale essentielle qu'un laboratoire exige de mentionner dans tous les pays où la spécialité est commercialisée.
- La **CCDS** (« *Company Core Data Sheet* ») : ce document contient les informations de sécurité devant être listées pour une spécialité donnée dans tous les pays où cette spécialité est commercialisée. Il détermine ce qui est attendu ou non attendu pour la déclaration internationale des effets indésirables. Chaque filiale utilise la CCDS pour préparer le RCP local. Le RCP doit être totalement en ligne avec la CCDS.
- Le **CSP** (« *Core Safety Profile* ») : ce document est utilisé pour indiquer de nouvelles informations concernant la pharmacovigilance qui doivent être incluses dans tous les RCP en vigueur pour le produit, dans le cadre du processus de gestion des risques. Il doit être généré suivant le dernier RCP en vigueur et contient des informations communes présentes dans les rubriques 4.3 à 4.9 des RCP de tous les pays où la spécialité est commercialisée.
- La **GLU** (« *Global Labelling Update* ») : concerne les produits qui n'ont pas de CCDS ou de CCSI. Ce document vise à implémenter une révision du texte dans une section spécifique du RCP local.

Ces documents sont validés par le LRC (« *Labeling Review Committee* ») qui envoie une lettre de notification (« *LRC notification letter* ») afin d'avertir d'une modification. Le délai pour déposer le dossier de variation à l'Agence est de 90 jours.

Les DMI initiées en interne peuvent également provenir d'un rapport de pharmacovigilance mettant en évidence un signal particulier (données issues des PSUR/PSUSA), ou bien provenir d'une décision interne (juridique, médical) visant à harmoniser la notice sur le RCP ou harmoniser au sein d'une même gamme.

ii. DMI initiées suite à une demande des autorités

Les DMI peuvent être initiées par l'ANSM suite à un signal de pharmacovigilance ou en vue d'implémenter les modifications approuvées par le CMDh (procédure « *PSUR-Worksharing* », procédure « *referral* »).

La procédure « *PSUR-Worksharing* » (PSUR-WS) :

C'est une procédure basée sur l'évaluation du PSUR (« *Periodic Safety Update Report* ») par un Etat Membre de référence (P-RMS) et une reconnaissance mutuelle du rapport d'évaluation par tous les Etats Membres.

Les PSUR sont des rapports périodiques actualisés de sécurité issus des données de pharmacovigilance sur l'évaluation des effets indésirables. Ils contiennent notamment des résumés des informations de sécurité et des signaux de pharmacovigilance, une évaluation scientifique du rapport bénéfices/risques, des informations relatives à l'utilisation du médicament. Ils sont soumis par les titulaires d'AMM aux autorités tous les 6 mois pendant 3 ans, tous les ans pendant 2 ans et tous les 3 ans après 5 ans.

La procédure « *referral* » (procédure de saisine) :

C'est une procédure utilisée pour répondre à des risques identifiés en rapport avec un médicament ou une classe thérapeutique donnée.

Il existe quatre principaux types de « *referral* » :

- pour des risques liés à la sécurité : **Article 107i** (lorsque la Commission Européenne ou un Etat membre considère qu'une action urgente doit être mise en place pour des raisons de sécurité) ;
- pour des risques liés à la sécurité, la qualité, la fabrication ou l'efficacité : **Article 20** (problèmes dans la sécurité ou dans la fabrication des médicaments enregistrés en procédure centralisée) et **Article 31** (problèmes de qualité, d'efficacité ou de sécurité et qui concerne l'intérêt communautaire) ;
- pour des risques identifiés en médecine pédiatrique : **Article 29** (nouvelle indication, forme pharmaceutique ou voie d'administration d'un médicament pédiatrique) ;
- pour harmonisation, en MRP et DCP : **Article 13** (désaccord des Etats Membres sur une variation de type II pour des médicaments enregistrés en MRP ou DCP), **Article 29(4)** (désaccord des Etats Membres au cours d'une évaluation en MRP ou DCP en

cas de risque potentiel pour la santé publique), et **Article 30** (harmonisation des RCP au sein de l'UE).

La procédure « PSUSA »

Les PSUSA ou « *PSUR Single Assessment* » sont des rapports d'évaluation périodiques de pharmacovigilance par substance active ⁽⁶²⁾.

Une procédure PSUSA est effectuée pour les médicaments qui contiennent la même substance active ou combinaison de substances actives. L'EMA met à disposition une liste de révision, liste EURD, dans laquelle figure les substances actives ou combinaisons de substances concernées par cette procédure ainsi que le calendrier à respecter. Les comités scientifiques de l'EMA (PRAC et CHMP) et le CMDh conjointement avec l'État Membre principal, évaluent les informations contenues dans les PSURs associés afin de déterminer si le rapport bénéfices/risques a été modifié et si des mesures doivent être prise en vue de mettre à jour les AMM concernées. Les conclusions des évaluations pour les médicaments enregistrés en PC sont publiées dans l'EPAR.

Lorsqu'une procédure PSUSA conduit à une modification des AMM, les titulaires de l'autorisation pour les produits contenant la (les) substance(s) active(s) concernée(s) doivent déposer une variation en vue d'aligner leur(s) AMM avec les conclusions de l'évaluation ⁽⁶³⁾.

b) Contenu du dossier de variation clinique

Pour déposer une variation clinique, il faut fournir un Module 1 (données administratives), un Module 2 (résumés cliniques) et un Module 5 (données cliniques).

Module 1 (« *Administrative and Prescribing Information* ») :

Comme vu précédemment, il s'agit de la partie administrative du dossier d'AMM. Il est constitué des mêmes éléments que ceux mentionnés précédemment dans le cadre des variations pharmaceutiques (lettre et formulaire de demande, annexes du formulaire, annexes proposées de l'AMM, pour les variations de type II, le *Curriculum Vitae* (CV) de l'expert clinique qui assure la validité des informations soumises dans le dossier).

Module 2 « *CTD-Summaries* » :

Il s'agit d'un résumé du Module 5, il comprend les rapports d'expert, les analyses et synthèses des données de pharmacovigilance et qui justifient la variation.

Module 5 « *Clinical Study Reports* » :

Il comprend les rapports d'études cliniques réalisées chez l'homme et/ou les références bibliographiques, ainsi qu'une copie papier de la dernière version de la CCDS/CCSI/GLU existante.

c) Dépôt du dossier de variation clinique

En France, comme pour les variations pharmaceutiques, le dépôt des variations cliniques est soumis au versement d'une taxe (code TD0104). Il faut fournir à l'ANSM une quittance de 1 400€ par rubrique modifiée et par spécialité (accompagnée du bordereau de dépôt des quittances de paiement) afin que le dossier puisse être évalué. Il arrive qu'une variation impacte plusieurs rubriques mais de manière liée, c'est-à-dire que la modification de l'une des rubriques va entraîner *in extenso* la modification d'une autre rubrique. Par exemple, si la variation impacte la rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP, cela entraîne également une modification de la rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi ». Il est alors possible dans ce cas de ne s'acquitter que d'une seule taxe pour la modification des deux rubriques. Il faut cependant le préciser dans la lettre de demande afin d'assurer la recevabilité du dossier déposé.

La demande s'accompagne par ailleurs d'un formulaire d'identification, et d'un CD-Rom complémentaire contenant les projets d'annexes de l'AMM et les tableaux comparatifs proposés (RCP, notice, étiquetage).

d) Après le dépôt

La procédure d'évaluation commence lorsque la demande est considérée comme conforme c'est-à-dire si la notification remplit l'ensemble des conditions mentionnées dans le règlement. Le RMS/ l'Autorité Compétente/ l'EMA émet un avis sur la demande dans les 60 jours qui suivent sa date de réception. La durée de la période d'évaluation peut être réduite à 30 jours selon l'urgence ou étendue à 90 jours. Durant ces périodes d'évaluation, le RMS/ l'Autorité Compétente/ l'EMA peut demander au titulaire de fournir des informations supplémentaires (RSI + PVAR pour les MRP/DCP) dans un délai fixé par elle. La procédure est alors suspendue jusqu'à ce que ces informations supplémentaires aient été fournies⁽⁵⁶⁾. Cet arrêt est en général de 30 jours. Un nouveau délai d'évaluation des réponses de 30 à 60 jours est attribué.

A la fin de l'évaluation, le RMS émet un rapport final d'évaluation de la variation (« *Final Variation Assessment Report* » ou FVAR). Si un des Etats Membres évoque un risque pour la Santé Publique, il y a saisine du CMDh. Les traductions des annexes doivent être déposées dans les 7 jours aux Autorités Compétentes. L'AC dispose alors d'un délai de 60 jours pour notifier la décision. La mise en œuvre est possible dans les 30 jours suivants l'approbation du RMS si la documentation complète a été déposée.

En PN, l'avis du CHMP est transmis à l'EMA qui informe le titulaire dans un délai de 15 jours. Le titulaire initie la phase de traductions. La CE modifie ensuite l'AMM dans un délai de 2 à 12 mois selon les cas. En cas de refus, la décision doit être motivée.

Pour les modifications liées à des questions de sécurité, le délai de mise en œuvre est convenu entre le titulaire et le RMS/ l'AC/ la CE.

En France, le rectificatif de l'ANSM est indispensable pour lancer la rédaction et la validation des nouvelles notices, RCP et articles de conditionnement. Le titulaire peut mettre en œuvre les changements 30 jours après leur approbation⁽²⁴⁾.

6.3.3 Variations administratives

Les variations administratives concernent des changements administratifs tels que : changement de dénomination d'un médicament, du fabricant, du titulaire d'AMM...

Il s'agit de variation de type IA, IA_{IN} ou IB.

Pour le dépôt de ce type de variation, il faut fournir un Module 1 (« *Administrative and Prescribing Information* ») qui comprend les éléments classiques, à savoir : lettre et formulaire de demande, annexes du formulaire, annexes proposées de l'AMM (si le changement a un impact sur les annexes), ainsi que tous les documents supportifs nécessaires à la justification de la variation. Le calendrier d'évaluation par les autorités est établi en fonction du typage de la variation (IA, IA_{IN}, IB), comme détaillé précédemment.

7 Renouvellement d'AMM

7.1 Procédure de renouvellement d'une AMM

Conformément à l'article 24 de la directive 2001/83/CE, modifié par la directive 2010/84/UE, une AMM est valable cinq ans et peut être renouvelée sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'Autorité Compétente de l'Etat membre qui délivre l'autorisation.

Une fois renouvelée, l'AMM est valable pour une durée illimitée sauf dans le cas où l'Autorité Compétente décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance de procéder à un nouveau renouvellement de cinq ans.

La demande de renouvellement doit être déposée à l'ANSM au plus tard 9 mois avant la date d'expiration de l'AMM (Article R.5121-45 du CSP)^{(24) (61)}.

Les modalités et le contenu du dossier de demande de renouvellement sont prévus aux articles L.5121-8 et R.5121-45 du CSP, ainsi que dans l'arrêté du 8 novembre 2012 modifiant l'arrêté du 6 mai 2008⁽²⁴⁾.

7.2 Elaboration du dossier de renouvellement illimité d'AMM : cas d'un produit enregistré en procédure nationale

7.2.1 Préparation et constitution du dossier

a) Constitution du Module 1

Le Module 1 comprend :

- la lettre et le formulaire de demande ;
- les annexes au formulaire : une liste des différentes présentations du médicament concerné, une liste des contacts (Responsable PV national et européen, responsable Qualité, responsable de la Direction de l'Information Médicale et Scientifique, Pharmacien Responsable), une liste des Etats de l'Espace Economique Européen où le médicament est commercialisé et la date de commercialisation de chaque présentation,

une liste des fabricants de substances actives mentionnés dans le dossier d'AMM et de la référence du « *Drug Master File* » (DMF) ou du certificat de conformité à la Pharmacopée (CEP) ;

- d'autres pièces annexes telles que : la liste des variations ou extensions déposées/approuvées depuis l'obtention de l'AMM, le certificat GMP (« *Good Manufacturing Practices* ») du site fabricant le produit fini (en cours de validité et daté de moins de 3 ans), une déclaration du fabricant attestant que la fabrication de(s) substance(s) active(s) respecte les Bonnes Pratiques applicables ;
- le projet des Annexes d'AMM (RCP, étiquetage, notice, étui) d'après les derniers rectificatifs ;
- les informations relatives aux experts Qualité, Non-Clinique (le cas échéant), Clinique (déclarations et CV de ces experts).

Tests de lisibilité

L'article 59 (3) de la directive européenne 2001/83/CE (amendée par la directive 2004/27/CE) a institué l'obligation d'un test de lisibilité des notices des médicaments dans les procédures d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette obligation concerne aussi le dossier de renouvellement d'AMM, ou de variation, dès lors que la modification est substantielle et est susceptible de modifier la lisibilité de la notice. Cette mesure est entrée en application en octobre 2005 pour les procédures européennes et depuis mai 2008 pour les procédures nationales ⁽⁶⁴⁾.

Ces tests permettent d'assurer que la notice est bien compréhensible par les patients afin d'assurer le bon usage du médicament.

Informations relatives à la Pharmacovigilance

Lors d'une demande de renouvellement d'AMM, il faut fournir l'ensemble des données relatives à la Pharmacovigilance depuis la commercialisation de la spécialité.

- le Plan de Gestion des Risques (PGR) qui est l'ensemble des dispositions mises en œuvre pour identifier, caractériser, prévenir ou minimiser les risques liés au médicament (il comprend notamment une évaluation du rapport bénéfice/risque) ;
- le résumé du système de pharmacovigilance (sPSMF ou « *summary of Product System Master File* ») qui contient toutes les données clés et les documents relatifs aux activités de surveillance mises en place par le laboratoire.

Redevances

Toute demande de renouvellement d'AMM doit être acquittée d'une taxe. Il faut autant de taxes que de spécialités concernées par le renouvellement. En France, il s'agit du code TD0105, le montant de la taxe s'élève à 5 000 € par spécialité.

b) Constitution du Module 2

Addendum au résumé global de la Qualité (« *Quality Overall Summary* » ou QOS)

En plus de la déclaration de l'expert qualité, il doit inclure :

- la confirmation que toutes les modifications relatives à la qualité du produit ont été réalisées à la suite des demandes de variations et que le produit est conforme à la réglementation en vigueur ;
- les spécifications actuellement autorisées pour la ou les substance(s) active(s) et le produit fini ;
- la composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et en excipient(s) de chaque spécialité.

Addendum au résumé détaillé Clinique (« *Addendum to the Clinical Overview* » ou ACO)

Il s'agit d'une discussion critique du rapport bénéfice/risque, sur la base des données d'efficacité et de sécurité cumulées depuis l'obtention de l'AMM. Les éléments à prendre en compte sont les suivants :

- les résultats de toutes les études, en particulier des études de sécurité et d'efficacité en pratique réelle (études de phase IV) ;
- les données issues des PSURs, des rapports de notifications des effets indésirables suspectés et des activités additionnelles de pharmacovigilance ;
- l'efficacité des mesures de minimisation du risque comprises dans le plan de gestion des risques (PGR) ;
- un récapitulatif des inspections du système de pharmacovigilance, menées pendant la période considérée pour le renouvellement, est à soumettre.

7.2.2 Dépôt et actions à mener après le dépôt

Dépôt des Modules 1 et 2 ainsi que les rapports de bridge des tests de lisibilité des différentes spécialités. Afin que le dossier soit recevable et puisse être évalué, il faut transmettre les taxes afférentes au dossier (en France, une quittance d'un montant de 5 000€ pour chaque spécialité).

8 Modalités de soumission des dossiers aux autorités

8.1 Soumission électronique

La soumission électronique est une soumission dans laquelle les données des modules concernés du CTD fournies à l'appui de la demande sont déposées sur un support électronique. Deux types d'organisations du CTD sur support électronique existent dans l'Union Européenne et sont acceptés par l'ANSM : « e-CTD » (electronic- Common Technical Document) et « EU-NeeS » (European Union- Non e-CTD electronic submission). (Source : avis aux demandeurs ANSM). En « e-CTD », le format et le contenu de l'e-CTD

sont communs et harmonisés aux Etats-Unis, au Japon et dans l'Union Européenne (à l'exception du Module 1 dont le contenu répond à des spécificités régionales). En « EU-NeeS », les données soumises respectent une structure et des formats de fichiers communs à toute l'Union Européenne.

Il existe deux modes de transmission des données par voie électronique : l'une correspondant à une dématérialisation partielle (soumission au format « e-CTD » ou « EU-NeeS » sur support CD/DVD), l'autre à une dématérialisation totale (soumission via la plateforme européenne de soumission CESP).

Chaque dossier publié doit faire l'objet d'une validation technique par un validateur avant sa soumission, l'ANSM demande donc de joindre à la séquence le rapport de validation valide. En cas d'anomalie cela donnera lieu à une non acceptation de la soumission au motif de sa non conformité électronique.

Selon l'avis aux demandeurs publié par l'ANSM, les pièces à fournir pour le dépôt d'un dossier sous format électronique « e-CTD » ou « NeeS » sont les suivantes : l'original de la lettre de demande et trois copies, l'original du formulaire de demande et une copie, deux formulaires d'identification de la demande, le formulaire de soumission électronique, deux copies en couleur du rapport de validation, le CD-Rom contenant la séquence (modules concernés du CTD) et le rapport de validation, le cas échéant, un CD-Rom complémentaire contenant les propositions d'annexes, le bordereau de dépôt des quittances et les quittances relatives au dossier, le bordereau de dépôt⁽²⁴⁾.

Il est à noter que pour les procédures nationales, de reconnaissance mutuelle et décentralisée, l'ANSM accepte la soumission électronique et le passage à l'électronique pour les situations suivantes : passage d'un support « Papier » vers un support « NeeS », d'un support « Papier » vers un support « e-CTD », et d'un support « NeeS » vers un support « e-CTD ». Tout changement de format est irréversible c'est-à-dire que si un dossier existe au format électronique « e-CTD » ou « NeeS », toute activité réglementaire à venir devra être soumise suivant le même format.

Plateforme européenne de soumission CESP

Le CESP (« *Common European Submission Platform* ») est un dispositif qui permet la transmission de dossiers par voie électronique, de façon sécurisée, aux Agences des médicaments des Etats membres de l'Union Européenne. Ce système permet de faciliter les échanges d'informations entre les titulaires d'AMM et les Agences.

Développé par l'Agence du médicament irlandaise (« *Irish Medicines Board* »), sa mise en œuvre est placée sous l'égide des Chefs d'agences (HMA : « *Heads of Medicines Agencies* »). La soumission suit les recommandations européennes harmonisées pour les formats des fichiers et les tables des matières soit en e-CTD soit en NeeS⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾.

Cette plateforme existe depuis le 14 novembre 2012. En France, l'ANSM a participé à une phase pilote démarrée en 2013 avec pour objectifs principaux :

- de tester la soumission électronique à l'Agence via le CESP : tester sur quelques types de dossiers, tester procédures internes par ce dispositif
- d'évaluer les bénéfices attendus du dispositif : gain de temps attendu à toutes les étapes de l'instruction des dossiers, manutention des dossiers physiques, traçabilité et archivage optimisés ; dossiers accessibles plus rapidement ; navigation plus rapide dans les documents lors de l'évaluation, élaboration de rapports facilitée, délivrance plus rapide des autorisations sollicitée.

Cette phase pilote a été initiée par un test sur les médicaments génériques pour des modifications de type IB et II⁽⁶⁷⁾.

8.2 Les bases de données réglementaires

Les bases de données réglementaires permettent de centraliser l'information réglementaire des AMM du portefeuille de produits pharmaceutiques du laboratoire dans le monde. Elles renseignent notamment sur le statut d'enregistrement et de commercialisation du produit, les événements réglementaires et les données pharmaceutiques qui lui sont associés. Toutes les filiales dans le monde et les différents départements réglementaires ont accès à cette base de données et peuvent la modifier. Ces bases de données sont nombreuses et différentes d'un laboratoire à l'autre (exemples : RAPID, SHARE Lipient Insight...) mais le principe et l'utilisation de ces bases restent le même.

Partie II : Exemple de l'enregistrement et du maintien de l'AMM d'un produit

Afin d'illustrer ce propos, nous prendrons l'exemple d'un produit d'un laboratoire pharmaceutique, enregistré en France selon une procédure nationale. Ce produit est actuellement commercialisé en France et dans d'autres pays européens.

Le produit dont nous allons parler est la spécialité BOTOX[®]. Il s'agit d'un produit biologique, fabriqué à partir d'une toxine : la toxine botulinique de type A. BOTOX[®] est commercialisé en France et en Europe par le laboratoire Allergan.

La toxine botulinique de type A peut être utilisée à des fins thérapeutiques mais également à des fins esthétiques. En France, Allergan commercialise la toxine botulinique de type A en thérapeutique sous le nom de marque BOTOX[®], et en médecine esthétique, sous le nom de marque VISTABEL[®].

D'autres laboratoires commercialisent également la toxine botulinique de type A. En thérapeutique, le laboratoire Ipsen commercialise la spécialité DYSPORT[®], et le laboratoire Merz la spécialité XEOMIN[®]. En médecine esthétique, le laboratoire Galderma commercialise la spécialité AZZALURE[®], et le laboratoire Merz la spécialité BOCOUTURE[®].

Toutes ces spécialités sont fabriquées à partir de souches différentes de la bactérie *Clostridium botulinum*, selon des techniques différentes, aboutissant à des complexes moléculaires différents. Les excipients sont également différents. Ceci pouvant expliquer la « non-interchangeabilité » des spécialités à base de toxine botulinique.

En thérapeutique, le laboratoire Eisai commercialise la spécialité NEUROBLOC[®], dont la substance active est la toxine botulinique de type B également obtenu à partir de la bactérie *Clostridium botulinum*.

Le développement de cette partie sera consacré exclusivement au produit BOTOX[®] commercialisé par le laboratoire Allergan.

1 Présentation du produit

1.1 Description et composition

La substance active contenue dans ce produit est la toxine botulinique de type A.

Les excipients sont l'albumine humaine et le chlorure de sodium (NaCl) ⁽⁶⁸⁾ ⁽⁶⁹⁾.

1.1.1 La toxine botulinique

La toxine botulinique est une neurotoxine produite par la bactérie *Clostridium botulinum*. Cette bactérie est présente dans l'environnement sous forme de spores (sols, eaux, sédiments aquatiques) et dans le tractus digestif de nombreux animaux vertébrés et invertébrés. C'est une bactérie à Gram positif, sporulée, anaérobie stricte. Il existe 8 sérotypes de la toxine

botulinique : A, B, C, D, E, F, G et H. Le botulisme humain est associé aux sérotypes A, B et E et exceptionnellement aux sérotypes C et F, alors que les sérotypes C et D sont essentiellement responsables du botulisme animal. Le botulisme de type A est le plus grave et est souvent mortel car la toxine correspondante est la plus active de toutes les toxines. Le sérotype G a été retrouvé uniquement dans le sol. Le sérotype H découvert récemment est le plus meurtrier ⁽⁷⁰⁾.

Les neurotoxines comme la toxine botulinique, agissent en bloquant la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuro-musculaire. L'inhibition de la libération de ce neuromédiateur provoque une dégénérescence de la terminaison nerveuse entraînant alors une paralysie périphérique. Toutefois, la dénervation est réversible. La paralysie musculaire peut être mortelle lorsqu'elle s'étend aux muscles respiratoires. La durée d'action des toxines botuliniques est variable selon le sérotype ⁽⁷¹⁾.

Les neurotoxines botuliques sont les toxines les plus puissantes existantes, la dose létale 50 chez la souris est estimée à 1 ng.kg⁻¹ (DL₅₀ = 1 ng.kg⁻¹).

Le mécanisme d'action de la toxine et les symptômes liés au botulisme sont à l'origine de son utilisation en thérapeutique. Si le botulisme, responsable d'intoxications alimentaires, est connu depuis le 18^{ème} siècle, le *Clostridium botulinum* a seulement été identifié au début du 20^{ème} siècle. La toxine botulinique est la première toxine issue de cultures bactériennes à être utilisée à des fins thérapeutiques. La toxine botulinique de type A a une meilleure activité paralytique neuro-musculaire. Elle fut la première toxine à être commercialisée car c'était la mieux standardisée. En 1944, Edward Schantz a mis au point le processus de purification du sérotype A de la toxine botulinique à partir de la souche de HALL. Il a toutefois fallu attendre 1968 pour voir le Docteur Alan Scott envisager de possibles applications cliniques de la toxine botulinique en se basant sur ses propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que, dans le début des années quatre-vingt, la toxine botulinique de type A, principe actif de la spécialité BOTOX[®], a été utilisée chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans dans le traitement du strabisme. Son usage a été étendu à d'autres pathologies caractérisées par des mouvements involontaires, dont le blépharospasme, le torticolis spasmodique, le spasme hémifacial. La présentation BOTOX[®] 100 Unités ALLERGAN a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché en France dans ces indications en 1993 ⁽⁷¹⁾.

1.1.2 Dosage

Allergan commercialise la spécialité BOTOX[®] suivant 3 présentations : BOTOX 50 Unités ALLERGAN, BOTOX 100 Unités ALLERGAN ET BOTOX 200 Unités ALLERGAN.

Le choix de la présentation est fonction de l'indication. Une unité correspond à la dose létale 50 (DL₅₀) du produit reconstitué et injecté par voie intrapéritonéale chez la souris.

En thérapeutique, les 3 spécialités commercialisées (BOTOX[®], DYSPORT[®] et XEOMIN[®]) sont exprimées en unités différentes, ce ne sont pas des unités internationales et il n'y a pas d'équivalence reconnue. Les doses recommandées de BOTOX[®] ne sont ainsi pas interchangeables avec les autres préparations de toxines botuliniques de type A. Elles sont

exprimées en Unités ALLERGAN. Toutefois il existe dans les recommandations de l'ANSM de 2011 concernant le traitement médicamenteux de la spasticité, un tableau dans lequel sont proposées, à titre d'exemple, 3 doses maximales dans 3 différents groupes de muscles selon leur taille (muscles de grande taille, de taille moyenne, de petite taille)⁽⁷²⁾.

1.2 Forme pharmaceutique et modalités d'administration

BOTOX[®] se présente sous la forme d'une poudre pour solution injectable. Cette poudre est à reconstituer dans une solution saline de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9% (sérum physiologique). Après reconstitution dans son flacon, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate de la solution est recommandée. Toutefois, la solution peut être conservée au réfrigérateur et utilisée dans les 24 heures. Lorsque BOTOX[®] est dilué dans une seringue pour le traitement des dysfonctions vésicales, il doit être utilisé immédiatement. Les modalités spécifiques à la reconstitution du produit sont définies dans le RCP.

En thérapeutique, BOTOX[®] doit être administré dans le cadre d'une prise en charge globale multidisciplinaire par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications et avec un plateau technique adapté. BOTOX[®] doit être administré par voie intramusculaire stricte ou intradermique stricte suivant l'indication.

La présence d'anticorps dirigés contre la toxine botulinique de type A peut réduire l'efficacité du traitement par BOTOX[®]. C'est pourquoi, par mesure de prudence, un intervalle minimum de 2 à 4 mois entre 2 séances d'injections doit être respecté suivant l'indication.

La posologie et le mode d'administration dépendent de l'indication du produit.

Pour une même spécialité, les posologies à utiliser varient selon les indications et les groupes musculaires à traiter. C'est pourquoi il est essentiel de respecter les techniques d'administration et les posologies recommandées, en particulier la recommandation d'utiliser la dose minimale efficace et d'adapter la dose à chaque patient. Il faut donc se référer au RCP du produit qui indique également l'emplacement des points d'injection pour certains muscles⁽⁷¹⁾.

1.3 Indications

BOTOX[®] est commercialisé en France suivant 8 indications et peut être utilisé, selon l'indication, chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus⁽⁶⁸⁾⁽⁷³⁾.

Les indications thérapeutiques de la spécialité BOTOX[®] sont identiques pour les présentations de 50, 100 et 200 Unités ALLERGAN.

BOTOX[®] est indiqué :

- Chez les adultes présentant des dysfonctions vésicales dans :

- le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite.
- le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires, les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.
- Chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus dans le traitement :
 - des troubles de l'oculomotricité : strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente ;
 - du blépharospasme ;
 - du spasme hémifacial ;
 - du torticolis spasmodique ;
 - de l'hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important ;
- Chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus dans le traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs.

L'injection doit être pratiquée par des médecins formés spécialement à ces techniques d'injection.

Du fait de la présence d'albumine humaine, le produit requiert une traçabilité particulière.

Les flacons de BOTOX[®] 50 Unités ALLERGAN, 100 Unités ALLERGAN et 200 Unités ALLERGAN disposent de deux étiquettes détachables de traçabilité directement apposées sur le flacon. Le numéro de lot et la date d'expiration figurent sur ces étiquettes afin de renforcer la traçabilité du produit conformément aux bonnes pratiques de l'ANSM relatives au traitement médicamenteux de la spasticité qui stipulent, « qu'une traçabilité du produit injecté, du numéro de lot, de la dose totale et de la dose par muscle, ainsi que de la dilution est fortement recommandée ». Les conditionnements de BOTOX[®] ont donc été conçus pour faciliter la sécurisation du circuit du médicament et la traçabilité du produit ainsi que sa dispensation conformément aux recommandations de bonnes pratiques et aux RCP des différentes toxines qui recommandent l'utilisation d'un flacon pour un seul patient au cours d'une seule séance d'injection ⁽⁷¹⁾.

2 Enregistrement, entretien et maintien de l'AMM

2.1 Enregistrement

BOTOX[®] a été enregistré pour la première fois en France le 11 octobre 1993 selon une procédure nationale. Suite à un changement dans la formulation du produit, un nouvel enregistrement a été effectué toujours en procédure nationale en 2000. Ce changement était un changement majeur dans la fabrication de la matière première, il s'agissait du remplacement d'une banque de cellules mères. BOTOX[®] étant un produit d'origine biologique, ce changement de formulation a nécessité de redéposer un dossier d'AMM complet. L'ANSM a octroyé la nouvelle AMM le 22 août 2000 avec une nouvelle déclaration de commercialisation par le laboratoire le 25 septembre 2000. Le dossier avait été déposé sous l'ancien format NTA (« *Notice To Applicant* ») composé de 4 parties : une partie administrative, une partie pharmaceutique, une partie sécurité pré-clinique (pharmacodynamie, pharmacologie, toxicologie, mutagénèse et embryogénèse) et une partie clinique. En 2003, lors du dépôt d'une variation, le dossier a été harmonisé au format CTD devenu obligatoire pour toute soumission en Europe depuis le 1^{er} juillet 2003. En 2012, lors du dépôt d'une variation de type II (CSP 1.0), le laboratoire est passé à la soumission électronique sous le format EU-NeeS (soumission électronique via CD-Rom). Enfin en 2014, le dépôt d'une variation groupée de type IB a permis le passage à la soumission via la plateforme CESP. Depuis, toutes les variations sont déposées via le CESP.

2.2 Entretien et maintien de l'AMM

2.2.1 Variations

Depuis son enregistrement en 2000, BOTOX[®] 100U a fait l'objet de 72 variations : 60 variations pharmaceutiques, 5 variations cliniques et 7 variations administratives. Depuis leur enregistrement en 2006 et jusqu'au 14 décembre 2016, BOTOX[®] 50U et BOTOX[®] 200U ont fait l'objet de 55 variations : 46 variations pharmaceutiques, 5 variations cliniques et 4 variations administratives.

Nous procéderons à l'étude des variations en deux temps. Tout d'abord nous nous concentrerons sur le maintien de la partie pharmaceutique du dossier d'AMM au travers de l'exemple d'une variation pharmaceutique majeure, puis nous étudierons la maintenance de la partie clinique du dossier en nous focalisant sur les changements qui ont amené à étendre le champ des indications de la spécialité BOTOX[®].

a) Maintien de la partie pharmaceutique du dossier d'AMM⁽⁷⁴⁾

Les variations pharmaceutiques sont initiées afin de modifier le procédé de fabrication du médicament que ce soit pour gagner en efficacité ou pour l'adapter aux nouvelles techniques/technologies. Le nombre de variations auxquelles BOTOX[®] a été soumis depuis son enregistrement étant important, nous nous limiterons à un exemple de variation

pharmaceutique. La variation décrite ci-après est une variation de type II qui a apporté un changement majeur dans le procédé de fabrication.

Variation pharmaceutique

Allergan a développé un test d'activité sur cellules CBPA (« *Cell Based Potency Assay* ») *in vitro* de la toxine botulinique de type A comme une alternative à la détermination de la DL₅₀ exigée par les agences réglementaires pour évaluer la stabilité et l'activité des produits Allergan à base de toxine botulinique de type A et en permettre la libération. Cette technologie exclusive, spécifique à BOTOX[®], permet d'éliminer le besoin de pratiquer des tests sur les animaux (test DL₅₀) pour la libération des lots avant mise sur le marché français.

Le test de la DL₅₀ chez la souris est le test de référence utilisé pour mesurer l'activité de la toxine botulinique de type A sur chaque lot de matière première et de produit fini fabriqués, ainsi que pour tester la stabilité du produit. Le nombre d'animaux nécessaires pour obtenir des résultats statistiquement significatifs pour chaque test est important. Par ailleurs, les tests sur les souris présentent des contraintes en termes de temps, et de spécificité, puisqu'ils ne permettent pas de différencier les sérotypes de la toxine, et requiert un personnel qualifié. C'est pour ces différentes raisons que les laboratoires pharmaceutiques fabriquant des produits contenant la toxine botulinique ont été encouragés à réduire, et à terme, remplacer les essais sur les souris pour la libération des produits. Cette méthode alternative est décrite dans la monographie de la Pharmacopée Européenne de la toxine botulinique de type A pour injection (Monographie n° 2113, Supplément 9.6 de la Pharmacopée Européenne). Un dosage biologique quantitatif et biomimétique a été développé par Allergan pour mesurer la puissance de la toxine botulinique de type A. Cet essai a été optimisé, qualifié et validé pour être utilisé comme essai alternatif, pour déterminer l'activité du produit permettant la libération du lot, et pour évaluer la stabilité du produit.

Description de l'essai :

Ce test est basé sur le mécanisme d'action de la toxine botulinique. Les tests d'activité sur cellules CBPA (« *Cell Based Potency Assay* ») peuvent évaluer les étapes clés de l'action de la toxine botulinique : liaison aux récepteurs, internalisation-translocation et activité catalytique. Les neurones primaires possèdent une sensibilité appropriée pour développer des essais alternatifs d'activité mais ces essais d'activités sont difficiles à effectuer et à valider. Cette méthode alternative de détection de l'activité de la neurotoxine botulinique sur cellules est décrite dans une étude de Fernández-Salas, intitulée « *Botulinum Neurotoxin Serotype a Specific Cell-Based Potency Assay to Replace the Mouse Bioassay* » et publiée en Novembre 2012. Ce rapport décrit un test CBPA utilisant une lignée cellulaire stable d'origine neuronale (cellules de neuroblastome humain différencié SiMa) et un test ELISA sandwich mesurant l'augmentation intracellulaire de la protéine SNAP25 (impliquée dans l'exocytose et la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuronale ; la toxine agit en se liant à la protéine SNAP-25, la protéine est ainsi modifiée, et ceci bloque la fusion de la vésicule synaptique contenant l'acétylcholine avec la membrane plasmique du bouton terminal de l'axone. Le neurotransmetteur n'étant plus libéré dans la fente synaptique, l'activité synaptique diminue au point de devenir nulle), clivée par la toxine botulinique de type A. La sensibilité de l'analyse est semblable à celle de l'essai biologique sur la souris et mesure l'activité

biologique de la neurotoxine dans la matière première et le produit fini BOTOX[®]. Cet essai est précis, robuste, reproductible et utilise une lecture ELISA sandwich sensible qui peut être validée dans un laboratoire de contrôle qualité.

La validation de ce test d'activité sur cellules (CBPA) dans un laboratoire de contrôle qualité a conduit à l'approbation de l'utilisation de ce test par la FDA, par Santé Canada et par l'Union Européenne pour les tests d'activité de BOTOX[®], BOTOX[®] COSMETIC et VISTABEL[®]. De plus, Allergan a également développé et optimisé un test de détection CBPA de la neurotoxine botulinique de type A qui peut être utilisé pour la découverte de nouveaux inhibiteurs de cette toxine afin de traiter les maladies humaines.

Dossier déposé

La variation soumise était une variation de type II de classification B.II.d.2.c) : « Changement dans la procédure d'essai du produit fini - Changement important (ou remplacement) concernant une méthode d'essai biologique/immunologique/immunochimique ou une méthode utilisant un réactif biologique ou remplacement d'une préparation de référence biologique non couverte par un protocole approuvé ».

Le dossier déposé comportait :

Le Module 1 :

- 1.0 : Lettre de couverture et preuves de paiement (« cover letter » et « Proof of Payment »),
- 1.1 : Table des matières,
- 1.2 : Formulaire de soumission (« *Application Form* »),
- 1.4.1 : Information concernant l'Expert – Partie Qualité.

Le Module 2 :

- 2.3 : Résumé global de la Qualité (« *Addendum* »).

Le Module 3 :

- Module 3.2.P.5.1 : Spécifications : la manière dont les tests de spécifications sont listés suivant chaque dosage a été harmonisée, cependant, en dehors de l'ajout du nouveau test CBPA, le contenu de ces sections n'a pas été modifié,
- Module 3.2.P.5.2 : Procédures analytiques (*Cell Based Potency Assay*),
- Module 3.2.P.5.3 : Validation des procédures analytiques (*Cell-Based Potency Assay*),
- 3.2.P.8.2 : Protocole de stabilité et engagement en matière de stabilité.

Le dossier a été déposé au format papier et toute la documentation a été fournie sur CD-ROM.

La variation a été soumise le 6 mai 2011. Suite à ce dépôt, l'ANSM a émis des questions auxquelles Allergan a répondu en déposant un dossier complémentaire comprenant :

Le Module 1 :

- 1.0 : Lettre de couverture,
- 1.1 : Table des matières,
- 1.R : Dossier de réponse à questions (« Responses to Questions » - RtQ).

Le Module 2 :

- 2.3 : Résumé global de la Qualité (« *Addendum* »).

Le Module 3 :

- Module 3.2.P.5.1 : Spécifications : la manière dont les tests de spécifications sont listés suivant chaque dosage a été harmonisée, cependant, en dehors de l'ajout du nouveau test CBPA, le contenu de ces sections n'a pas été modifié ;

Le dossier complémentaire a été déposé le 15 septembre 2011.

L'ANSM a donné une suite favorable suite à ce nouveau dépôt et aux réponses apportées par le laboratoire. La variation a été approuvée le 14 février 2012.

Conclusion

Le dépôt de cette variation a apporté un changement majeur qui a contribué à optimiser et améliorer le procédé de fabrication du produit. Une variation de type II était nécessaire car ce changement avait un impact significatif notamment sur la qualité et la sécurité du produit. Les tests effectués et la validation de ce nouveau procédé ont permis de démontrer que les mesures entreprises permettaient de garantir et démontrer que la validité du système perdure. Ce test, une fois validé, a pu être utilisé comme test alternatif et est désormais le test de référence pour la libération des lots de toxine, ainsi que pour évaluer la stabilité du produit en vue de son utilisation sûre et efficace. La mise en œuvre de ce test permet aujourd'hui de pallier aux contraintes liées à l'utilisation d'animaux, et de répondre aux exigences et à l'incitation des autorités quant à l'utilisation de méthodes alternatives dans la fabrication de produits biologiques.

b) Maintien/ Développement de la partie clinique

Dans ce chapitre consacré au maintien et au développement de la partie clinique du dossier d'AMM, nous nous focaliserons sur les extensions d'indications de BOTOX® depuis son premier enregistrement en 1993.

Comme vu précédemment, les extensions d'indications sont des types particuliers de variations, et sont définies à l'Annexe I du Règlement (CE) n°1234/2008. Nous allons nous intéresser aux extensions d'indications approuvées en France pour BOTOX® depuis sa commercialisation.

BOTOX[®] a été commercialisé pendant plus de 5 ans sous un seul conditionnement (BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN), ce sont les extensions d'indication du produit qui ont conduit à la commercialisation des 2 conditionnements supplémentaires de cette spécialité.

BOTOX[®] a été enregistré pour la première fois en France en 1993 selon les 3 indications suivantes :

Chez les adultes et enfants de plus de 12 ans :

- troubles de l'oculomotricité : (strabisme, paralysies oculomotrices récentes), myopathie thyroïdienne récente,
- blépharospasme,
- hémispasme facial,
- torticolis spasmodique.

Puis, lors de son nouvel enregistrement en 2000, BOTOX[®] a obtenu une nouvelle indication chez les enfants de 2 ans et plus dans le traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale.

Un développement clinique de plus de 10 ans a permis, depuis, d'obtenir l'autorisation pour de nouvelles indications. BOTOX[®] a ainsi bénéficié de 7 extensions d'indication. Avec 8 indications, BOTOX[®] reste, à ce jour, la spécialité à base de toxine botulinique de type A qui a les indications thérapeutiques approuvées les plus étendues.

En juillet 2002, BOTOX[®] 100 Unités ALLERGAN a obtenu une nouvelle indication chez l'adulte dans le traitement de la spasticité du membre supérieur consécutive à un accident vasculaire cérébral.

En juillet 2003, l'indication « hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important » est venue s'ajouter aux autres indications de cette spécialité.

En août 2005, l'indication dans le traitement de la spasticité de l'adulte a été étendue au « traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs » toutes étiologies confondues.

En septembre 2009, l'indication relative au « traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs » toutes étiologies confondues, a été obtenue pour l'enfant de 2 ans et plus.

En août 2011, une indication est accordée à la gamme BOTOX[®] en urologie dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anti-cholinergique chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.

En mai 2014, l'ANSM a accordé une nouvelle indication à la gamme BOTOX[®] en urologie dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant

3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et une fréquence urinaire définie par un nombre de mictions supérieur ou égal à 8 par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anti-cholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anti-cholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite ⁽⁷¹⁾.

i. Traitement de l'hyperhidrose axillaire sévère

La première extension d'indication obtenue pour BOTOX[®] 100 Unités ALLERGAN est celle relative au traitement de l'hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. BOTOX[®] 100 Unités ALLERGAN est la première spécialité à avoir obtenue une AMM dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire sévère et reste aujourd'hui la seule spécialité sur le marché dans cette indication. Il constitue une alternative pour les patients résistants ou intolérants aux traitements locaux avant le recours à la chirurgie.

Symptomatologie ⁽⁷¹⁾

L'hyperhidrose axillaire est une pathologie qui doit être différenciée de l'hyperhidrose axillaire. L'hyperhidrose est une production excessive de sueur par les glandes sudorales eccrines réparties sur tout le corps (2 à 4 millions de glandes par individu). Dans l'hyperhidrose, la morphologie glandulaire est normale, néanmoins l'excrétion est dix fois plus élevée que la normale.

Analyse des données disponibles ⁽⁷⁵⁾

Le laboratoire a effectué deux études contrôlées dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire sévère, la seconde étude étant une extension de la première :

- Etude n°1 (Etude Naumann M. et al. 2001) : étude multicentrique, randomisée, double aveugle, en groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de BOTOX[®] versus placebo chez 320 patients âgés de 18 à 75 ans présentant une hyperhidrose bilatérale primaire persistante.
- Etude n°2 : étude en ouvert visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de BOTOX[®] sur 48 semaines (12 mois) avec possibilité de renouveler jusqu'à 3 fois les injections de BOTOX[®] chez 207 patients inclus dans l'Etude n°1 et ayant terminé l'étude.

Ces études ont mené aux conclusions suivantes :

- BOTOX[®] s'est montré plus efficace que le placebo sur la réduction de la production de sueur 4 semaines après l'injection. 80% des patients étaient encore répondeurs à la 16^{ème} semaine post-injection.
- Il n'a pas été mis en évidence de différence de réponse en fonction du nombre d'injections reçues au préalable, mais le nombre de sujets ayant reçu 3 injections était faible (n=30).
- La durée maximale de suivi des patients a été de 16 mois et les effets d'injections répétées (> 3) ne sont pas connus à long terme.

- Les hyperhidroses compensatrices non axillaires ont été observées chez environ 5% des patients et des infections locales ont été rapportées chez environ 6% des patients.
- Comme pour les données d'efficacité, dans le cadre du traitement d'une pathologie chronique, la tolérance au long cours n'est pas connue.

Dossier déposé

La variation déposée était une variation majeure de type II et a été soumise le 19 novembre 2000. Cette demande de modification entraine dans le cadre de l'annexe II du Règlement 541/95/CE.

Dossier soumis :

Le dossier a été déposé selon l'ancien format européen NTA et comportait :

La Partie I :

- partie administrative,
- résumé et rapport d'expert l'accompagnant.

La Partie IV :

- partie clinique (données d'efficacité et de sécurité).

Les propositions de RCP, notice et étiquetage.

Un changement de classe et de code ATC pour cette indication a été demandé par l'Afssaps. Dans cette indication, BOTOX est reclassifié en « autres préparations dermatologiques » code ATC D11AX.

L'approbation a été obtenue le 18 juillet 2003 et le remboursement obtenu dans cette indication obtenu le 26 novembre 2003.

ii. Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) du membre supérieur et/ou inférieur chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans

La seconde extension d'indication obtenue pour BOTOX® 100 Unités ALLERGAN est celle relative au traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) du membre supérieur et/ou inférieur chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans.

Chez l'adulte, la spasticité musculaire (ou hyperactivité musculaire) est un symptôme commun consécutif à de nombreuses pathologies d'étiologies diverses : accident vasculaire cérébral (AVC), traumatisme crânien, sclérose en plaques (SEP), tumeurs cérébrales, traumatismes médullaires, etc...⁽⁷¹⁾

Chez l'enfant, la spasticité est un symptôme appartenant à de nombreuses déficiences motrices dont la plus fréquente est la « paralysie cérébrale ». Chez les enfants atteints de

paralysie cérébrale ou de toutes autres atteintes cérébrales, puisqu'ils sont « des organismes en croissance », la lésion de la voie motrice principale peut entraîner une cascade de troubles moteurs :

- les troubles primaires par lésions neuronales qui sont l'atteinte de la voie motrice principale entraînant une exagération du tonus musculaire qui devient hyperactif et qui se résume sous le terme de spasticité. Associée à une perte de la sélectivité des contrôles moteurs et de leur force, la spasticité provoque des déséquilibres musculaires agonistes et antagonistes ;
- les troubles secondaires qui apparaissent progressivement et graduellement et induisent les troubles orthopédiques d'autant plus précocement et gravement que la spasticité n'est pas traitée ;
- les troubles tertiaires qui résultent de l'absence de traitement de la spasticité et de l'impossibilité de contrôle des troubles secondaires ce qui entraîne chez l'enfant en poussée de croissance des compensations posturales alors qu'il mature sa fonctionnalité principalement à la marche et à la préhension. Ainsi marche et préhension sont d'autant plus altérées que la spasticité n'a pas été traitée ⁽⁷¹⁾.

Symptomatologie ⁽⁷¹⁾

La spasticité a été définie par JW Lance en 1980 comme « un désordre moteur caractérisé par une augmentation du réflexe d'étirement sensible à la vitesse et par une augmentation des réflexes ostéo- tendineux. Ainsi la spasticité décline l'ensemble des manifestations liées aux désordres de la voie motrice centrale : hypertonie spastique, mouvements anormaux tels que syncinésies, dystonies et spasmes d'automatismes médullaires ». La spasticité atteint généralement les muscles fléchisseurs et pronateurs des membres supérieurs et les muscles anti-gravitaires et extenseurs des membres inférieurs ; elle peut être diffuse ou bien focalisée sur quelques muscles ou groupes musculaires.

Elle est généralement perçue par les patients comme une raideur ou des crampes fréquemment accompagnée de douleurs et de mouvements anormaux. Elle est donc souvent ressentie comme une gêne fonctionnelle dans la réalisation des actes de la vie quotidienne.

L'objectif thérapeutique est d'induire une diminution localisée de l'activité musculaire et ainsi de réduire la perte d'autonomie liée à la spasticité. Il se décline par :

- une amélioration fonctionnelle de la mobilité (vitesse, qualité, endurance de la démarche, amélioration de la dextérité et de la saisie, etc...) ;
- une réduction des symptômes (diminution de la fréquence des spasmes, soulagement de la douleur, prévention des contractures) ;
- une amélioration de l'apparence esthétique (amélioration de l'image du corps) ;

- une réduction de la charge du soignant ou de l'aidant (postures, soins et hygiène, pose de pansements) ;
- une mise en valeur de la réponse aux soins apportés au patient (optimisation de l'efficacité des thérapies physiques, réduction de l'utilisation des anti-spastiques, réduction des traitements contre les escarres, prévention ou retardement de la chirurgie).

La spasticité, quelle que soit son étiologie, a le plus souvent un retentissement péjoratif sur la motricité et l'appareil locomoteur. Elle peut entraver le mouvement volontaire et freiner l'exécution d'activités courantes. Les complications majeures sont les rétractions musculaires avec un retentissement psychosocial important. En plus de l'aspect inesthétique de la position des membres, la spasticité est directement responsable de douleur par des contractions musculaires prolongées, les tendinopathies secondaires, l'hyperexpression articulaire ou les mauvaises positions.

Analyse des données disponibles ⁽⁷⁶⁾

Le laboratoire a effectué quatre études de phase II ainsi qu'une revue de la littérature comprenant 50 publications de 1990 à 2004 sur les données d'efficacité de BOTOX[®] dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs et supérieurs d'étiologies diverses (14 études post-AVC, 6 études dans la sclérose en plaques 8 études dans les troubles médullaires ou traumatisme crânien et 22 études dans les spasticités d'origines diverses).

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de BOTOX[®] dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs et des membres supérieurs et une étude a évalué la spasticité des membres supérieurs et inférieurs. Ces études ont été réalisées sur un total de 129 patients avec des méthodologies différentes : quatre études ont comparé plusieurs doses de BOTOX[®] à un placebo, 1 étude a comparé BOTOX[®] à du phénol à 5%, et 1 étude a comparé BOTOX[®] avec un bandage de la cheville à des injections de BOTOX[®] standard.

Une amélioration statistiquement significative sur les différents scores de spasticité a été observée dans les groupes traités par BOTOX[®] par rapport au placebo ou au phénol 5%. Cependant, aucune étude versus d'autres comparateurs actifs (alcool, dantrolène, baclofène, ...) n'a été effectuée.

Dossier déposé

La variation déposée était une variation majeure de type II et a été soumise le 14 septembre 2004.

Dossier soumis (format CTD) :

Module 1 :

- 1.0 : Lettre de couverture (« *cover letter* »),
- 1.2 : Formulaire de soumission (« *Application Form* »),
- 1.3 : Informations produit : RCP, notice et étiquetage,
- 1.4 : Informations sur les experts de la partie clinique.

Module 2 :

- 2.2 : Introduction générale,
- 2.5 : Présentation générale des résultats des études cliniques,
- 2.7 : Résumés rédigés et tabulés des études cliniques.

Module 5 :

- 5. : Données cliniques.

L'approbation a été obtenue le 1^{er} août 2005 et le remboursement a été obtenu dans cette indication le 6 septembre 2006.

iii. Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs chez les enfants âgés de 2 ans et plus

En 2009, Allergan a obtenu une nouvelle indication chez les enfants de 2 ans et plus dans le traitement symptomatique local de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs. Auparavant dans cette population, l'indication était limitée au traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale (IMC). La nouvelle indication obtenue en 2009 a permis d'élargir le champ des traitements possibles chez les enfants âgés de 2 ans et plus, et inclus dans celui-ci l'ancienne indication.

Cette demande avait été initiée en réponse à une lettre du 5 juin 2008 de l'Afssaps elle-même sollicitée par des neurologues et des médecins de réadaptation fonctionnelle rendant compte de l'utilité de la toxine botulinique de type A dans la spasticité ou l'hyperactivité des muscles des membres inférieurs et des membres supérieurs chez les enfants présentant une infirmité motrice cérébrale mais aussi ayant une autre étiologie. Cette lettre demandait donc au laboratoire de déposer, dans un délai de 6 mois, un dossier de demande d'extension d'indication chez l'enfant composé à la fois de données cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi en sa possession, mais aussi les données issues de la littérature et de l'étude BOTULOSCOPE (étude observationnelle) accompagnée d'un rapport d'expert. Cette démarche des autorités de santé mérite d'être soulignée de par son originalité et sa rareté. En effet, il reste exceptionnel que l'enregistrement d'une nouvelle indication se fasse à la demande des autorités.

Chez l'enfant, les injections de toxine botulinique doivent être administrées par des médecins spécialisés et ayant une forte expérience chez l'enfant. Ce traitement médicamenteux doit être inclus dans une prise en charge globale multidisciplinaire (associant neurologue, pédiatre, de médecine physique et de réadaptation, chirurgien orthopédiste...) et associé à une prise en charge rééducative ⁽⁷⁶⁾.

Symptomatologie et alternatives thérapeutiques existantes ⁽⁷¹⁾

La symptomatologie et les alternatives thérapeutiques existantes sont définies dans les Recommandations de Bonnes Pratiques relatives aux traitements médicamenteux de la

spasticité, établies par l’Afssaps et publiées en juin 2009. En janvier 2011, la liste des toxines botuliniques a été complétée dans l’annexe de ce texte. Il est rappelé que les toxines botuliniques ne sont pas interchangeables entre elles et qu’il est recommandé de suivre le schéma d’administration mentionné dans l’AMM de chaque spécialité.

La symptomatologie de la spasticité chez l’enfant est similaire à celle observée chez l’adulte et décrite précédemment.

Seule la stratégie thérapeutique diffère. En effet, chez l’enfant, les traitements utilisés dans la spasticité sont plus limités. Les alternatives thérapeutiques existantes sont les suivantes :

- Traitement par antispastiques oraux : deux molécules ont fait la preuve de leur action sur la réduction de la spasticité : le baclofène et la tizanidine. Chez l’enfant, seul le baclofène a l’AMM à partir de 6 ans et les données ne permettent pas d’en recommander l’utilisation. Le diazépam est également fréquemment utilisé dans cette indication malgré l’absence d’indication dans l’AMM. Il n’existe pas de preuve de l’efficacité d’autres molécules parfois utilisées sans AMM comme le tétrazépam.
- Traitement par voie intratéchale : un traitement intrathécal avec du baclofène peut être envisagé. Il s’agit d’un traitement au long cours par diffusion continue intrarachidienne par l’intermédiaire d’une pompe implantée par voie sous cutanée. C’est un traitement efficace de la spasticité, il peut être recommandé notamment chez les blessés médullaires et dans la sclérose en plaques. Il est réservé aux spasticités gênant les postures, le « nursing » (toilette et habillage), le repos, les spasticités interférant avec l’autonomie voire la marche et les spasticités responsables de douleurs. Toutefois, ce traitement est coûteux, contraignant et non dénué de risques (infection, hypoventilation, nausée, vomissement...). L’implantation de la pompe intrathécale nécessite une intervention chirurgicale avec des risques non négligeables et cette prise en charge thérapeutique nécessite un suivi lourd. Chez l’enfant, une surveillance particulière de la croissance du rachis est recommandée.
- Traitements locaux : il existe des traitements locaux représentés par la neurolyse chimique par l’alcool (destruction irréversible du nerf) et le phénol mais ils ne représentent pas le traitement local de première intention. Ils peuvent parfois être utilisés en complément d’un autre traitement local avec la toxine botulinique dans certains cas de spasticité particulièrement diffuse et gênante. Une prudence extrême est conseillée chez les enfants âgés de moins de 10 ans. Ces traitements peuvent être utilisés, uniquement au contact du nerf (spécifiquement le nerf obturateur), en privilégiant les indications trophiques et de confort ⁽⁷²⁾.

Il existe donc peu d’alternatives thérapeutiques efficaces, présentant une bonne tolérance et peu de contraintes pour les patients, et plus particulièrement chez les enfants pour lesquels les indications sont également plus limitées.

Analyse des données disponibles ⁽⁷⁶⁾

Allergan a fourni deux études dont l’objectif était d’évaluer l’efficacité de la toxine botulinique de type A dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs et inférieurs.

L'objectif de la première étude (Etude BTOX-9060-715) était de comparer l'efficacité de l'injection de toxine botulinique de type A en association à un programme de rééducation à celle de ce programme seul en termes d'amélioration fonctionnelle du membre supérieur chez 30 enfants âgés de 5 à 15 ans présentant une infirmité motrice cérébrale (IMC).

L'objectif de la seconde étude (Etude Koman et al. 2000) était de comparer l'efficacité de l'injection de toxine botulinique de type A à celle du placebo en termes d'amélioration de la marche chez 114 enfants âgés de 2 à 16 ans présentant une infirmité motrice cérébrale (IMC). Allergan a également fourni les résultats d'une étude observationnelle dont l'objectif était d'évaluer l'impact du traitement de la spasticité par toxine botulinique de type A injecté dans les muscles spastiques des membres inférieurs chez l'enfant et supérieurs chez l'adulte (Etude BOTULOSCOPE).

Ces études ont permis de montrer l'efficacité de BOTOX® chez l'enfant dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs et inférieurs.

Dossier déposé

La variation déposée était une variation majeure de type II et a été soumise le 19 décembre 2008 pour les dosages à 50U et 100U. Le dossier (format CTD) comportait :

Module 1 :

- 1.0 : Lettre de couverture (« *cover letter* »),
- 1.1 : Table des matières,
- 1.2 : Formulaire de soumission (« *Application Form* »),
- 1.3 : Informations produit : RCP, notice et étiquetage, avec propositions d'actualisation des textes au format « *Template 7* »,
- 1.4.3 : Informations sur les experts cliniques,
- 1.8 : Informations relatives à la Pharmacovigilance.

Module 2 :

- 2.1 : Table des matières,
- 2.2 : Introduction générale,
- 2.5 : Présentation générale des résultats des études de la partie clinique,
- 2.7 : Résumés rédigés et tabulés des études cliniques.

Module 5 :

- 5.3 : Rapports des études cliniques : rapports cliniques des études cliniques (5.3.5.1), rapport d'analyse des données de l'étude BOTULOSCOPE (5.3.5.4), rapport de l'expérience post-commercialisation dans le cadre du suivi de Pharmacovigilance de BOTOX® 50, 100 et 200 U (5.3.6).
- 5.4 : Références issues de la littérature.

La même variation majeure de type II a été déposée en accord avec l'Afssaps pour le dosage à 200U le 8 juin 2009 et le dossier soumis comportait les éléments suivants :

Module 1 (indication adulte) :

- 1.0 : Lettre de couverture (« *cover letter* »),
- 1.1 : Table des matières,
- 1.2 : Formulaire de soumission (« *Application Form* »),
- 1.3 : Informations produit : RCP, notice et étiquetage, avec propositions d'actualisation des textes au format « Template 7 »,
- 1.4 : Informations sur les experts (clinique et non clinique),
- 1.8 : Informations relatives à la Pharmacovigilance.

Module 1 (indication enfant) :

- 1.0 : Lettre de couverture (« *cover letter* »),
- 1.1 : Table des matières,
- 1.2 : Formulaire de soumission (« *Application Form* »),
- 1.3 : Informations produit : RCP, notice et étiquetage, avec propositions d'actualisation des textes au format « Template 7 »,
- 1.4 : Informations sur l'expert (clinique),
- 1.8 : Informations relatives à la Pharmacovigilance.

Module 2 (indication adulte) :

- Résumés globaux et détaillés non cliniques et cliniques.

Module 2 (indication enfant) :

- Résumés globaux et détaillés cliniques.

L'approbation a été obtenue le 24 septembre 2009 pour tous les conditionnements et le remboursement a été obtenu dans cette indication le 13 janvier 2010.

iv. Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN)

En 2011, BOTOX[®] a obtenu une nouvelle indication cette fois dans le domaine de l'urologie pour le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.

Données épidémiologiques

Les deux principales populations concernées par l'hyperactivité détrusorienne d'origine spinale sont les blessés médullaires (population estimée à environ 50 000 personnes en France, avec 934 nouveaux cas par an) et les patients atteints de sclérose en plaques (population estimée à 80 000 patients environ en France).

Symptomatologie⁽⁷¹⁾

L'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique a été définie par l'International Continence Society comme « l'existence de contractions du détrusor non

inhibées, spontanées ou provoquées au cours de la phase de remplissage de la vessie, d'origine neurologique ».

Cette modification de la physiologie normale de la vessie caractérise un mécanisme d'incontinence urinaire retrouvé très fréquemment dans la pathologie neurologique centrale : lésion de la moelle épinière médullaire ou traumatique, maladie de Parkinson et syndromes extrapyramidaux, accidents vasculaires cérébraux et sclérose en plaques.

L'hyperactivité détrusorienne neurologique peut avoir plusieurs niveaux de retentissement. D'un point de vue clinique, elle entraîne une incontinence urinaire parfois associée à une impériosité mictionnelle ou urgenturie. D'un point de vue social, elle est un facteur non négligeable de détérioration de la qualité de vie. Chez les patients avec lésion spinale et suite au dysfonctionnement vésicosphinctérien, elle peut entraîner des complications rénales menaçant le pronostic vital. L'infection urinaire symptomatique est la deuxième cause de mortalité et la première cause de morbidité et d'hospitalisation chez les personnes atteintes d'une lésion médullaire avec vessie neurologique.

Analyse des données disponibles ⁽⁷⁷⁾

L'évaluation de BOTOX® dans le traitement de l'HDN repose sur les résultats de deux études de phase II visant à rechercher de doses (études 511 et 518) et de deux études pivots de phase III comparatives versus placebo de même méthodologie (études 515 et 516). L'objectif principal des études 515 et 516 était de comparer l'efficacité de 2 doses de BOTOX® (200 U et 300 U) par rapport au placebo sur la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires de la toxine botulinique de type A, 6 semaines après une injection par voie intradétrusorienne chez des patients blessés médullaires ou ayant une sclérose en plaques (SEP) en échec (inefficacité ou intolérance) d'un traitement par un anticholinergique. Les études 515 et 516 étaient des études de supériorité randomisées en double-aveugle, contrôlées en trois groupes parallèles : un groupe traité par 200 U de toxine botulinique de type A, un groupe traité par 300 U de toxine botulinique de type A et un groupe traité placebo. L'étude 515 a été menée chez 261 patients (87 patients par groupe) âgés de plus de 18 ans, et l'étude 516 a été menée chez 405 patients (135 par groupe) âgés de plus de 18 ans.

L'analyse des données groupées des 2 études 515 et 516 a permis de montrer une réduction significative du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires chez les patients blessés médullaires et chez les patients atteints de SEP sous auto-sondage intermittent propre et ayant reçu des injections de BOTOX 200U.

Dossier déposé

La variation déposée était une variation majeure de type II. Elle a été soumise pour BOTOX 100 Unités Allergan le 23 juillet 2008, et pour BOTOX 200 Unités Allergan le 13 mai 2009.

Le dossier a été déposé au format européen CTD et comportait :

Module 1 :

- 1.0 : Lettre de couverture (« *cover letter* »),
- 1.2 : formulaire de soumission (« *Application Form* »),

- 1.3 : Informations produit : RCP, notice et étiquetage,
- 1.4 : Informations sur les experts clinique et non clinique,
- 1.8 : Informations relatives à la Pharmacovigilance : RMS.

Module 2 :

- 2.2 : Introduction générale,
- 2.4 : Présentation générale des résultats des études non cliniques,
- 2.5 : Présentation générale des études cliniques,
- 2.6 : Résumés rédigés et tabulés des études non cliniques,
- 2.7 : Résumés rédigés et tabulés des études cliniques.

Module 4 : Données non cliniques

- 4.2 : Rapports des études non cliniques :
 - o 4.2.3.1 : Etudes de toxicité en administration unique,
 - o 4.2.3.2 : Etudes de toxicité en administration répétée,
- 4.3 : Références issues de la littérature.

Module 5 : Données cliniques

- 5.2 : Liste tabulée des études cliniques : études de phase 2 (études 511 et 518) et protocoles d'études de phase 3 (études 515, 516 et 082),
- 5.3 : Rapports des études cliniques :
 - o 5.3.5 : Rapport des études sur l'efficacité et la sécurité : résultats d'étude de phase 2 et protocoles d'études de phase 3 (5.3.5.1), rapport annuel de sécurité couvrant la période du 1^{er} octobre 2006 au 30 septembre 2007 (5.3.5.4),
 - o 5.3.6 : Rapport des expériences post commercialisation : dernier PSUR (PSUR 14, couvrant la période du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2007), et listes détaillées des événements rapportés dans la base de données du laboratoire (sur la période du 1^{er} janvier 1990 au 15 mai 2008).
- 5.4 : Références issues de la littérature.

Suite à ce premier dépôt, l'Afssaps a transmis au laboratoire en date du 16 avril 2009 une mesure d'instruction considérant que les données fournies étaient insuffisantes au regard de la demande. L'Afssaps a émis une liste de questions et différents points à clarifier avec à l'appui de nouvelles données et un délai de 6 mois pour fournir les informations demandées.

Le laboratoire a alors adressé le 11 mai 2009 un document de réponse comportant des éléments complémentaires incluant : une nouvelle proposition des textes au format « template7 », des réponses à chaque question posée, un argumentaire pour chacun des points soulevés lors de l'évaluation avec les documents annexes.

Le 13 mai 2009, Allergan a étendu la demande d'extension d'indication pour BOTOX® 200U.
Le dossier déposé comportait :

Module 1 (indication adulte) :

- 1.0 : Lettre de couverture (« *cover letter* »),
- 1.1 : Table des matières,
- 1.2 : Formulaire de soumission (« *Application Form* »),
- 1.3 : Informations produit : RCP, notice et étiquetage avec propositions d'actualisation des textes actuels au format « *template7* »,
- 1.4 : Informations sur les experts clinique et non clinique,
- 1.8 : Informations relatives à la Pharmacovigilance : « *Risk Management System* » – RMS (1.8.2).

Module 1 (indication enfant) :

- 1.0 : Lettre de couverture (« *cover letter* »),
- 1.1 : Table des matières,
- 1.2 : Formulaire de soumission (« *Application Form* »),
- 1.3 : Informations produit : RCP, notice et étiquetage avec propositions d'actualisation des textes actuels au format « *template7* »,
- 1.4 : Informations sur l'expert clinique,
- 1.8 : Informations relatives à la Pharmacovigilance : « *Risk Management System* » – RMS (1.8.2).

Module 2 (indication adulte) :

- 2.1 : Table des matières,
- 2.2 : Introduction générale,
- 2.4 : Présentation générale des résultats des études non cliniques,
- 2.5 : Présentation générale des études cliniques,
- 2.6 : Résumés rédigés et tabulés des études non cliniques,
- 2.7 : Résumés rédigés et tabulés des études cliniques.

Module 2 (indication enfant) :

- 2.1 : Table des matières,
- 2.2 : Introduction générale,
- 2.5 : Présentation générale des études cliniques,
- 2.7 : Résumés rédigés et tabulés des études cliniques.

Le 18 février 2010, le laboratoire a reçu une notification de l'Afssaps l'informant du maintien de la mesure d'instruction du 5 mars 2009 au motif que les données fournies étaient insuffisantes. Il est alors demandé au laboratoire de transmettre une analyse intermédiaire d'efficacité des études cliniques de phase III en cours ainsi que des données de sécurité à plus long terme en accordant un délai d'un an sans quoi une décision de refus de modification de l'AMM sera prononcée.

Le 8 novembre 2010, le laboratoire a répondu à cette notification et transmis les données requises (rapports d'efficacité et de sécurité des études cliniques de phase III 094, 515 et 516) accompagnées de nouvelles propositions d'annexe I (RCP) et annexe IIIB (notice).

Le 16 juin 2011, l'Afssaps a transmis pour commentaires les projets d'annexes pour les 3 dosages de BOTOX[®] auxquels le laboratoire a répondu le 1^{er} juillet 2011. Le 9 août 2011, l'Afssaps a renvoyé pour commentaires de nouveaux projets d'annexes pour lesquels le laboratoire a émis ses commentaires le 11 août 2011.

L'approbation finale de la demande d'extension d'AMM dans cette nouvelle indication a été obtenue le 22 août 2011, et le remboursement a été obtenu le 18 juillet 2012. L'approbation pour le dosage à 50 Unités Allergan a été obtenue en même temps que celle de BOTOX[®] 100 Unités Allergan et BOTOX[®] 200 Unités Allergan sans qu'un dossier complet n'ait été soumis.

v. Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique⁽⁷⁸⁾

En 2014, BOTOX[®] a obtenu une nouvelle indication en urologie dans le traitement de l'Hyperactivité Vésicale Idiopathique (HAVI).

Données épidémiologiques

Une étude réalisée en France en 2006 dans une population de 9 535 sujets dont 4881 femmes représentatives de la population générale, montre que la prévalence globale de l'hyperactivité vésicale dans la population féminine a été de 17,6 % avec une augmentation en fonction de l'âge. La prévalence moyenne de l'hyperactivité vésicale en Europe serait de 16,6 % dans la population âgée de plus de 40 ans. L'incontinence urinaire touche toutes les classes d'âge, mais sa prévalence augmente avec le vieillissement. En Europe, 30 à 40% des patients de plus de 75 ans souffrent d'hyperactivité vésicale. Dans cette pathologie, on ne retrouve pas de différence notable entre les deux sexes avec une prévalence allant de 12 à 16 % dans la population masculine âgée de 18 ans et plus. En revanche, le risque d'incontinence par hyperactivité vésicale semble moins important chez les hommes que chez les femmes, en raison des différences physiopathologiques puisque chez l'homme le syndrome d'hyperactivité vésicale est souvent secondaire à une pathologie de la prostate. L'incontinence urinaire par urgenterie représenterait 10 % des incontinenances urinaires.

Symptomatologie⁽⁷¹⁾

L'hyperactivité vésicale est un syndrome clinique caractérisé par un besoin irrépressible d'uriner (urgenterie) avec ou sans incontinence, le plus souvent associé à une pollakiurie (fréquence excessive des mictions) et une nycturie (envie fréquente d'uriner pendant la nuit), en l'absence d'infection urinaire ou d'une pathologie locale organique évidente susceptibles d'engendrer ces symptômes. Parmi les symptômes de l'hyperactivité vésicale, l'urgenterie occupe le statut de symptôme-pivot puisqu'il constitue l'élément déclencheur des autres symptômes éventuellement associés. Les facteurs de risque de l'hyperactivité vésicale sont notamment :

- l'âge ;
- une ou des grossesses antérieures ;
- des antécédents d'accouchement par voie vaginale et de traumatismes gynéco-obstétricaux ;
- des antécédents de chirurgie pelvienne ou abdominale ;
- l'obésité ;
- l'activité physique intensive et une énurésie dans l'enfance.

Plusieurs moyens thérapeutiques sont disponibles pour traiter l'incontinence urinaire idiopathique par impériosité. Les traitements comportementaux (adaptation des apports liquidiens, reprogrammation mictionnelle, tenue d'un calendrier mictionnel) et la rééducation périnéosphinctérienne sont recommandés. Ces différentes modalités peuvent être associées afin de réaliser une rééducation visant à inhiber les contractions vésicales. Elles peuvent être proposées en première intention, et peuvent représenter une alternative aux traitements médicamenteux de l'incontinence urinaire. Un médicament anticholinergique peut être proposé en première intention et/ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation. Ce traitement médicamenteux ne doit être envisagé qu'en l'absence d'infection urinaire, de rétention urinaire, et ne doit pas être associé à un anticholinestérasique. Des techniques mini-invasives et chirurgicales et des traitements palliatifs (protections, poches collectrices, sonde vésicale, étuis péniers...) peuvent être envisagés en cas d'inefficacité, de contre-indications ou d'effets indésirables liés aux médicaments et dans les cas plus sévères. La neuromodulation des racines sacrées est une alternative (technique mini-invasive), la dérivation urinaire et la cystoplastie d'augmentation étant envisagée en dernier recours.

Analyse des données disponibles⁽⁷⁹⁾

Le laboratoire a présenté trois études contrôlées dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique :

- une étude de phase II randomisée, double aveugle, en groupes parallèles et multicentrique de type dose/réponse visant à comparer l'efficacité et la tolérance de BOTOX[®] (50U, 100U, 150U, 200U et 300U) *versus* placebo. L'objectif de cette étude était donc d'évaluer l'efficacité et la tolérance de BOTOX à différents dosages chez 313 patients atteints d'hyperactivité vésicale idiopathique avec incontinence urinaire depuis au moins 6 mois, et insuffisamment contrôlés par traitement anticholinergique.
- deux études pivots de phase III randomisées en double aveugle, multicentriques, contrôlées réalisées chez des patients présentant une hyperactivité vésicale avec des symptômes incluant incontinence urinaire, urgenturie et pollakiurie visant à comparer l'efficacité et la tolérance de BOTOX[®] 100U *versus* placebo ;
- une étude de suivi des patients ayant complétés les deux études pivots de phases III. Cette étude est à présent terminée et sera présentée à la HAS en 2018.

Les données des essais cliniques à court terme, c'est-à-dire 12 semaines, réalisés sur la spécialité BOTOX[®] *versus* placebo montrent une diminution significative du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par 24h par rapport au placebo, une diminution de la

fréquence quotidienne des mictions, une diminution du nombre d'épisodes d'urgenterie et de nycturie, et une amélioration de la qualité de vie. Le volume mictionnel a été aussi significativement plus élevé. Les principaux effets indésirables sont les infections urinaires et la rétention d'urine nécessitant un auto-sondage.

Les deux études pivots de phase III effectuées avec BOTOX® 100 U ont montré une amélioration significative et cliniquement pertinente de tous les symptômes d'hyperactivité vésicale et des paramètres de qualité de vie chez des patients réfractaires au traitement par anticholinergique et une bonne tolérance.

Dossier déposé

La variation déposée était une variation majeure de type II et a été soumise pour les 3 dosages le 16 avril 2012. L'approbation a été obtenue le 6 mai 2014 et le remboursement a été obtenu dans cette indication le 19 novembre 2014.

Le dossier a été déposé au format européen CTD électronique EU-NeeS sur CD-ROM et comportait :

Module 1 :

- 1.0 : Lettre de couverture (« *cover letter* »),
- 1.1 : Table des matières,
- 1.2 : Formulaire de soumission (« *Application Form* »),
- 1.3.1 : Informations produit : RCP et notices mis à jour pour chaque produit,
- 1.4.3 : Informations concernant les experts cliniques,
- 1.8 : Informations relatives à la Pharmacovigilance,
- 1.9 : Informations relatives aux données pédiatriques,
- 1.10 : Informations relatives aux essais cliniques.

Module 2 :

- 2.2 : Introduction générale,
- 2.5 : Présentation générale des résultats des études cliniques,
- 2.7 : Résumés rédigés et tabulés des études cliniques.

Module 5 :

- 5.2 : Liste tabulée de toutes les études cliniques,
- 5.3 : Rapports des études cliniques : rapports cliniques des études cliniques contrôlées et pertinentes pour revendiquer l'indication (5.3.5.1), rapport clinique des études cliniques non contrôlées (5.3.5.2), rapport d'analyse des données de plus d'une étude (5.3.5.3),
- 5.4 : Références issues de la littérature.

Suite à cette première soumission, l'ANSM a demandé en janvier 2013 des données et études complémentaires afin d'évaluer le dossier. Il était notamment demandé de résoudre la question de la dose thérapeutique optimale (effet-dose de l'administration de BOTOX® aux

doses 50U, 100U et 200U), du risque d'effets indésirables liés au produit important à la dose de 100U et de l'incidence des infections du tractus urinaire et de rétention urinaire ayant besoin d'un sondage urinaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Il était également demandé d'établir le rapport bénéfice/risque à la dose de 50U. L'ANSM a accordé un délai de six mois au laboratoire pour fournir les informations demandées.

Les réponses aux questions de l'ANSM ont été apportées par Allergan le 6 mai 2013 avec à l'appui des rapports d'études et des références issues de la littérature ce qui a permis à l'ANSM de poursuivre l'évaluation du dossier de demande. Le dossier a été déposé comme suit :

Module 1 :

- 1.0 : Lettre de couverture (« *cover letter* »),
- 1.R : Réponses aux questions : données cliniques et annexes

Module 5 :

- 5.2 : Table des matières,
- 5.4 : Références issues de la littérature.

L'approbation, suite à cette nouvelle évaluation, a été obtenue le 6 mai 2014 validant ainsi les annexes proposées dans le dossier soumis en 2012. Le remboursement dans cette indication a quant à lui été obtenu le 19 novembre 2014.

Modalités d'utilisation de BOTOX® dans cette indication

Le RCP précise que BOTOX® ne doit pas être administré chez les patients ayant une infection de l'appareil urinaire, en cas de rétention urinaire aigüe ou chronique lorsque le sondage intermittent est contre-indiqué ou refusé par le patient. Son utilisation chez la femme enceinte est déconseillée.

vi. Indications de BOTOX® en procédure nationale versus procédure européenne

Nous venons de voir les différentes extensions d'indication de BOTOX® en France depuis son enregistrement selon une procédure nationale.

Il faut savoir que BOTOX® est également enregistré dans d'autres pays européens selon une procédure européenne de reconnaissance mutuelle (MRP). L'Etat Membre de Référence (RMS) pour cette procédure est l'Irlande. Les indications de BOTOX® dans ces pays sont différentes notamment en urologie et dans la migraine chronique où la France n'a pas obtenu l'indication. Ces différences sont présentées dans les tableaux ci-dessous :

Indications en Urologie :

Procédure Nationale (PN) : France	Procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) Etat membre de référence (RMS) : Irlande
Dysfonctions vésicales	Dysfonctions vésicales
<p>1) Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel*(cf. conclusion ci-dessous)</p> <p>2) Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours, et fréquence urinaire définie par un nombre de mictions supérieur ou égal à 8 par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite.</p>	<p>1) Incontinence urinaire des patients adultes présentant une hyperactivité détrusorienne neurologique résultant d'une vessie neurologique due à une lésion médullaire sous corticale stable ou une sclérose en plaques.</p> <p>2) Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes d'incontinence urinaire avec urgenturie et mictions fréquentes chez les patients adultes ne répondant pas de manière adéquate ou intolérants au traitement anticholinergique.</p>

Indications en Neurologie :

Procédure Nationale (PN) : France	Procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) Etat membre de référence (RMS) : Irlande
Adultes et enfants âgés de 2 ans et plus	Adultes et enfants âgés de 2 ans et plus
<p>Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs.</p>	<p>Traitement de la spasticité focale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - associée à une déformation dynamique du pied équin due à la spasticité chez des patients pédiatriques ambulatoires atteints de paralysie cérébrale, âgés de deux ans ou plus, - du poignet et de la main chez les patients adultes post-AVC.
Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus	Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus
<ol style="list-style-type: none"> 1) Blépharospasme, spasme hémifacial, torticolis spasmodique. 2) Troubles de l'oculomotricité: strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente. 3) Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Blépharospasme, spasme hémifacial et associés à des dystonies focales, dystonies cervicales (torticolis spasmodique) 2) Hyperhidrose axillaire primaire sévère interférant avec les activités du quotidien et résistant aux traitements locaux.

Indication dans la migraine chronique

Procédure Nationale (PN) : France	Procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) Etat membre de référence (RMS) : Irlande
Migraine chronique	Migraine chronique
Pas d'indication dans cette pathologie.	Soulagement des symptômes chez les adultes remplissant les critères de la migraine chronique (maux de tête \geq 15 jours par mois dont au moins 8 jours avec migraine) chez les patients qui ont mal répondu ou qui ne tolèrent pas les médicaments prophylactiques contre la migraine.

Conclusion

Il est intéressant de noter qu'en fonction de la procédure et des agences en charge de l'évaluation, la présentation d'un dossier identique, que ce soit tant sur le plan administratif que dans la présentation des données cliniques, peut amener à des conclusions différentes et aboutir à des indications différentes. En France, dans le contexte de l'affaire Médiateur[®], la réglementation s'est durcie ce qui a conduit les autorités de santé à renforcer les exigences en matière de sécurité.

*En urologie, dans l'HDN, l'indication avait été obtenue en France sous la condition que les patients atteints de sclérose en plaque bénéficient d'un auto-sondage systématique comme mode mictionnel. Cette condition a été levée depuis le 2 février 2018 suite à l'approbation d'une variation soumise en mars 2017. Cette variation présentait les données cliniques d'une étude (étude 117) réalisée chez 184 patients atteints de sclérose en plaques et dont l'objectif était de démontrer la sécurité et l'efficacité de BOTOX 100U (*versus* placebo), par injection dans le détrusor, dans le traitement de l'HDN conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez ce type de patients.

Dans l'HAVI, des précisions quant à la définition de l'incontinence urinaire et de l'urgenterie ont été apportées dans l'indication en procédure nationale, de même que l'ajout de la non réponse à une kinésithérapie bien conduite en tant qu'alternative thérapeutique.

En neurologie, l'indication dans le traitement de la spasticité du membre inférieur chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans n'a pas été obtenue lors de l'évaluation en procédure européenne alors que la France l'a obtenue. Le dossier est actuellement resoumis en procédure européenne, Allergan a fourni des données cliniques pour obtenir l'indication pour le membre inférieur. Le dossier est en cours d'évaluation.

Dans la migraine chronique, la France n'a pas obtenu l'indication alors que l'indication a été obtenue lors de la procédure européenne.

L'évolution et les modalités d'évaluation sont donc intimement liées au contexte dans lequel le produit est évalué ; un contexte qui est actuellement de plus en plus restrictif et de plus en plus contraignant, ce qui, dans certains cas, ne permet pas d'aboutir aux mêmes conclusions et aux mêmes indications dans lesquelles le produit va pouvoir être utilisé.

2.2.2 Renouvellement de l'AMM en procédure nationale (France)

La première demande de renouvellement quinquennal pour BOTOX 100 Unités Allergan a été déposée le 16 mai 2005 et l'approbation a été obtenue le 29 mai 2006. L'AMM de BOTOX 100 Unités Allergan a donc été reconduite pour une durée de 5 ans à compter de la date d'approbation de l'Afssaps.

En 2010, une nouvelle demande de renouvellement pour BOTOX[®] a été déposée. Elle s'est déroulée en 2 temps. Une première demande a été déposée pour BOTOX 100 Unités Allergan le 22 février 2010, puis une seconde demande pour BOTOX 50 Unités Allergan et BOTOX 200 Unités Allergan le 2 septembre 2010.

Dossier déposé :

La demande de renouvellement de BOTOX 100 Unités Allergan a été déposée auprès de l'Afssaps le 22 février 2010. Le dossier soumis comportait :

Module 1 :

- 1.0 : lettre de couverture (« *cover letter* »),
- 1.2 : Formulaire de soumission (« *Application Form* »),
- 1.3.1 : Informations produit : RCP, étiquetage et notices en conformité avec le modèle QRD « Template 7 »,
- 1.3.4 : Rapport du test de lisibilité effectué sur la notice (1.3.4)

Module 5 (3 volumes) :

- 5.3 : Rapport des études cliniques : rapports des expériences post commercialisation (5.3.6) : les rapports périodiques de Pharmacovigilance (PSUR) des 5 dernières années (1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2009) et le rapport PSUR n°17 couvrant la période du 1^{er} juillet au 31 décembre 2009.

L'approbation de la demande de renouvellement a été obtenue par accord tacite et de façon illimitée.

2.2.3 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les spécialités à base de toxine botulinique autorisées en France font l'objet d'un PGR. Le motif de surveillance est lié aux « risques d'effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection (faiblesse musculaire excessive, dysphagie et pneumopathie d'inhalation) »⁽⁸⁰⁾. Les laboratoires commercialisant ces spécialités doivent transmettre de

manière régulière dans le cadre des rapports périodiques de pharmacovigilance des cas de diffusion de la toxine botulique⁽⁷¹⁾.

a) Mesures européennes mises en place dans le cadre du PGR

En juillet 2006, le Groupe de Travail Européen de Pharmacovigilance a évalué pour les spécialités contenant de la toxine botulinique commercialisées, les risques d'effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection.

A la suite de cette évaluation, des mesures ont été mises en place dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR) comprenant entre autres un renforcement en matière de pharmacovigilance et des outils de minimisation des risques à destination des patients et des prescripteurs / injecteurs⁽⁷¹⁾.

Le plan de gestion des risques de BOTOX[®] sensibilise les professionnels de santé notamment sur les points suivants :

- de rares réactions allergiques générales et des effets indésirables, liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration sont listés parmi les risques importants identifiés suite à un traitement par BOTOX[®] et ce quelle que soit l'indication ;
- dans le traitement des dysfonctions vésicales sont également identifiées les infections urinaires et les rétentions urinaires ;
- par ailleurs, il existe un risque potentiel de surdosage par erreur médicamenteuse avec le flacon de 200 Unités⁽⁷¹⁾.

Le PGR européen a été soumis en juillet 2007 par l'ensemble des laboratoires commercialisant des spécialités à base de toxine botulinique. Il comprend :

- 1) Une Pharmacovigilance renforcée avec un questionnaire spécifique et une revue bihebdomadaire :
 - des cas d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la diffusion de la toxine (pour lesquels un accord de terminologie MedDRA a été établi afin d'en faciliter l'analyse) et recherche systématique des facteurs de risques associés,
 - des cas d'usage hors AMM.
- 2) Des études d'utilisation pour chacune des spécialités, soit européennes avec participation de la France, soit nationales, et dont les objectifs sont de déterminer :
 - les caractéristiques des prescripteurs et des patients recevant des injections,
 - la conformité des prescripteurs aux recommandations de l'AMM en termes d'indication, de contre-indications, de dose injectée et de respect des intervalles entre les injections.

Les résultats d'une première étude montrent qu'en Europe, l'utilisation la plus répandue chez l'adulte est en esthétique (41%). Le traitement des troubles du mouvement représente 23% des indications. L'utilisation hors-AMM est

majoritairement faite en urologie chez l'adulte (12%). Chez l'enfant, la spasticité est l'indication principale (81%).

Les résultats montrent également qu'un patient est traité 2 fois par an en moyenne, avec un intervalle de 6 mois entre chaque injection. Ces données devront être complétées par les résultats des autres études d'utilisation.

- 3) Un plan de minimisation du risque (RMP « *Risk Management Plan* ») comprenant un programme d'éducation à destination des professionnels de santé et d'information à destination des patients.

b) Documents de minimisation du risque développés par Allergan et validés par l'ANSM⁽⁸¹⁾ :

Conformément à la demande des autorités, des outils de minimisation du risque ont été développés par Allergan et validés par l'ANSM. Ces outils comprennent :

- des diapositives destinées aux médecins utilisateurs, insérées à la fin de chaque présentation promotionnelle, rappelant les présentations existantes et les modalités de reconstitution, le risque potentiel de diffusion de la toxine et la conduite à tenir auprès des patients ;
- une fiche d'information à destination des patients traités par BOTOX[®] (bloc de plusieurs fiches remis aux médecins utilisateurs) ;
- un livret d'information du patient adulte traité avec BOTOX[®] pour des dysfonctions vésicales. En septembre 2011, suite à l'extension d'indication de BOTOX[®] dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique, une lettre d'information avait été adressée aux médecins spécialisés en urologie et en médecine physique et de réadaptation pour les sensibiliser aux risques dus à la technique d'injection par voie cystoscopique (hématurie, fausse, route urétrale, sténose urétrale).

c) Devenir des documents de minimisation du risque

En Mars 2015, sur demande des autorités de santé irlandaises (la « *Health Products Regulatory Authority* » qui est RMS pour BOTOX[®] enregistré en MRP), Allergan a fourni à l'occasion de la soumission d'un PSUR/PSUSA, une évaluation de l'efficacité des mesures complémentaires de minimisation des risques mises en place pour les médicaments à base de toxine botulique de type A, basée sur les taux de notifications spontanées dans les états membres avant et après implémentation de ces outils.

Après évaluation par l'agence européenne, la recommandation finale du PRAC et la position finale du CMDh, ont confirmé qu'il n'était plus nécessaire de mettre en œuvre des outils de minimisation des risques pour BOTOX[®]. En effet, les taux de fréquences annuelles de déclaration pour effets indésirables faisant l'objet des outils de minimisation du risque (données issues de la base de données EudraVigilance) étaient toujours faibles et similaires après l'implémentation des outils complémentaires de minimisation des risques et ce malgré l'augmentation significative de l'exposition des patients. Il a donc été considéré que les outils

d'information à destination des médecins et des patients n'étaient plus nécessaires et devaient être arrêtés pour BOTOX® et VISTABEL®. À noter que les autres spécialités à base de toxine botulinique commercialisées en France continuent pour l'heure à diffuser leurs outils de minimisation du risque.

Les outils de minimisation du risque étant soumis, évalués et approuvés au niveau des agences nationales, chaque pays concerné devait contacter leurs agences nationales respectives afin de confirmer la fin de l'utilisation de ces outils. L'approbation du PSUSA a également permis d'éliminer certains risques du plan de gestion des risques (PGR/RMP), et par conséquent de supprimer la référence aux outils de minimisation du risque du PGR. C'est donc à l'occasion de la soumission de la mise à jour du PGR (version 7.5) via une procédure Worksharing à toutes les agences, que la demande de suppression des outils de minimisation des risques a été initiée le 14 décembre 2016. Le 29 juin 2017, un avis positif a été émis suite à la soumission de cette variation et la mise à jour du PGR de BOTOX®. Cependant en France, l'ANSM a souhaité conserver les documents de minimisation du risque mis en place à destination des patients pour les indications en urologie (diapositives et livret d'information patient).

2.3 Commercialisation : modalités de prise en charge et remboursement

La spécialité BOTOX® dans ses trois présentations 50, 100 et 200 Unités Allergan est un médicament à prescription restreinte et inscrite sur la liste I des substances vénéneuses. La prescription est réservée aux médecins spécialistes exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi que dans un syndicat interhospitalier ou un groupement de coopération sanitaire autorisé. C'est un produit réservé à l'usage hospitalier (conformément à la circulaire DHOS (Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins) du 16 mars 2007 relative aux médicaments classés en réserve hospitalière) ⁽⁷¹⁾ et uniquement disponible dans les établissements disposant d'une PUI. En pratique seuls les médecins exerçant dans une structure disposant d'une telle pharmacie peuvent utiliser BOTOX®.

Les avis rendus par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS ont permis d'inscrire cette spécialité sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et par conséquent sa prise en charge par les organismes d'assurance maladie. La prise en charge est évaluée selon les valeurs du SMR (Tableau 3) et de l'ASMR (Tableau 4) dans chaque indication.

Valeur du SMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
Important	Avis du 19/11/2014	Extension d'indication	Le service médical rendu par BOTOX® est important dans cette extension d'indication au traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique.
Important	Avis du 18/07/2012	Extension d'indication	Le service médical rendu par cette spécialité est important dans l'extension d'indication : traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et les patients atteints de sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.
Important	Avis du 13/01/2010	Extension d'indication	Le service médical rendu par ces spécialités est important dans l'extension d'indication thérapeutique : traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'enfant de plus de 2 ans.
Important	Avis du 06/09/2006	Inscription (CT)	Le service médical rendu de ces spécialités est important dans les indications : « troubles de l'oculomotricité : strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente, blépharospasme, spasme hémifacial, torticolis spasmodique », « traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) du membre supérieur et/ou inférieur chez l'adulte » et « Traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants (de plus de 2 ans) présentant une spasticité due à une infirmité motrice cérébrale ».
Modéré	Avis du 06/09/2006	Inscription (CT)	Le service médical rendu de ces spécialités est modéré dans l'indication : « Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important ».

Tableau 3 : Valeur du SMR de la spécialité BOTOX®

Valeur de l'ASMR	Avis	Motif de l'évaluation	Résumé de l'avis
IV (Mineur)	Avis du 19/11/2014	Extension d'indication	BOTOX [®] apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez les patients en échec des traitements médicamenteux et non médicamenteux (traitements comportementaux et de la rééducation périnéo-sphinctérienne).
III (Modéré)	Avis du 18/07/2012	Extension d'indication	BOTOX [®] apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients blessés médullaires et chez les patients ayant une sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel.
IV (Mineur)	Avis du 13/01/2010	Extension d'indication	Les spécialités BOTOX [®] (toxine botulinique de type A) apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'enfant de 2 ans et plus.
V (Absence)	Avis du 06/09/2006	Inscription (CT)	Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu.

Tableau 4 : Valeur de l'ASMR de la spécialité BOTOX[®]

La spécialité BOTOX[®] n'est pas inscrite sur la liste de rétrocession, et ne peut donc pas être délivrée à des patients ambulatoires. Elle ne peut être administrée qu'au cours d'une hospitalisation (hospitalisation de jour ou hospitalisation complète si cela est nécessaire) ou d'une prise en charge en environnement hospitalier au sein d'un établissement de santé public ou privé, d'un syndicat inter hospitalier ou d'un groupement de coopération sanitaire.

Le financement de ces produits est assuré par le Groupe Homogène de Séjour (GHS) correspondant pour les établissements MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique) et depuis le 1^{er} mars 2017 par la Dotation Modulée à l'Activité (DMA) pour les établissements SSR (Soins de Suite et Réadaptation).

2.3.1 Financement par le Groupe Homogène de Séjour (GHS) – Etablissements MCO

a) Prise en charge pour les indications en neurologie

Du fait des évolutions du statut des produits de la réserve hospitalière, des forfaits Sécurité Environnement (SE) ont été créés en mars par l'Assurance Maladie et mis en place depuis le 1^{er} mars 2017, afin de financer l'administration de toxine botulinique de type A en environnement hospitalier (forfaits SE5 et SE6 dans le cas présent). Le forfait SE couvre les frais d'administration, de surveillance et le coût moyen du médicament.

Le forfait SE5 est facturable dès lors qu'est réalisé l'acte CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux) suivant :

- BALB001 : Séance d'injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulique de type A au niveau des paupières (indications : blépharospasme et spasme hémifacial).

Le forfait SE6 est facturable dès lors qu'est réalisé un des actes CCAM suivants :

- PCLB002 : Séance d'injection de toxine botulinique de type A dans les muscles striés par voie transcutanée, sans examen électromyographique de détection (indications : torticolis spasmodique et spasticité).
- PCLB003 : Séance d'injection de toxine botulinique de type A dans les muscles striés par voie transcutanée, avec examen électromyographique de détection (indications : torticolis spasmodique et spasticité).

Par ailleurs, l'injection de toxine botulinique peut nécessiter l'hospitalisation du patient et générer, à ce titre, la facturation d'un GHS sous respect des conditions de facturation des hôpitaux de jour (article 11 de l'arrêté prestation 2015 consolidé, et circulaire frontière 2010). La classification des forfaits d'hospitalisation des établissements de santé, a introduit en Mars 2009, un GHS spécifiquement dédié à l'injection de toxine botulinique en neurologie (GHS 197) correspondant au Groupe Homogène de Malades (GHM) : 01K04J « injection de toxine botulique en ambulatoire ». Le coût du médicament est compris dans les forfaits GHS correspondants aux différents cas d'hospitalisation ⁽⁷¹⁾. Le tarif en vigueur associé au GHS 197 en 2018 est paru au Journal Officiel (JO) du 6 Mars 2018 et décrit dans un arrêté du 28 février 2018 fixant pour l'année 2018 les éléments tarifaires mentionnés aux I et IV de l'article L.162-22-10 du code de la sécurité sociale. Dans ce cadre, le médecin devra décrire son activité par les actes CCAM. Les actes CCAM d'injection de toxine botulinique, quelles que soient les pathologies concernées (en neurologie, en médecine physique et réadaptation, en ophtalmologie et en dermatologie), sont des actes classants, qui orientent vers ce GHM spécifique à l'injection de toxine botulinique (CCAM BALB001, PCLB002, PCLB003). Le forfait hospitalier représente la participation financière du patient aux frais d'hébergement entraînés par son hospitalisation. Il est dû pour tout séjour supérieur à 24 heures dans un établissement hospitalier public ou privé, y compris le jour de sortie.

b) Prise en charge pour les indications en urologie

La classification des forfaits d'hospitalisation des établissements de santé, a introduit en Mars 2013, des GHS spécifiquement dédiés à l'injection de toxine botulinique en urologie (GHS

4163 à 4167) correspondant aux Groupe Homogène de Malades (GHM) présentant la racine 11C12 « injection de toxine botulique dans l'appareil urinaire ».

Le coût du médicament est compris dans les forfaits GHS correspondants aux différents cas d'hospitalisation. Comme en neurologie, le tarif en vigueur associé à ces GHS en 2018 est décrit dans l'arrêté du 28 février 2018.

L'acte d'injection de toxine botulinique dans la musculature vésicale par urétrocystoscopie fait l'objet d'une description dans la classification commune des actes médicaux (CCAM) avec le libellé « Injection de toxine botulique dans la musculature vésicale, par urétrocystoscopie » (CCAM JDLE332). C'est un acte classant qui oriente vers ces GHM spécifiques à l'injection de toxine botulinique en urologie. Les indications retenues dans la CCAM sont le traitement de l'incontinence urinaire par l'hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) de l'adulte, après échec d'un traitement médicamenteux anticholinergique, chez les patients blessés médullaires ou atteints de sclérose en plaques. L'administration de toxine botulinique dans l'extension d'indication aux formes idiopathiques (hyperactivité vésicale idiopathique) relève de cet acte selon l'avis de la Commission de la Transparence du 19 Novembre 2014.

c) Prise en charge dans l'hyperhidrose axillaire

L'acte d'injection de toxine botulinique dans les glandes axillaires fait l'objet d'une description dans la classification commune des actes médicaux (CCAM) avec le libellé « injection unilatérale ou bilatérale de toxine botulique au niveau du creux axillaire » (CCAM QCLB222). Les indications retenues dans la CCAM sont le traitement de l'hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important, chez l'enfant de plus de 12 ans et chez l'adulte.

2.3.2 Financement par la Dotation Modulée à l'Activité (DMA) – Etablissements SSR

La dotation modulée à l'activité a vocation à financer les soins. Il s'agit d'un nouveau modèle de financement défini à l'article 78 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale du 21 décembre 2015 pour 2016. Elle se compose de la manière suivante :

- une dotation socle déterminée pour l'année n, allouée mensuellement et fondée sur l'activité constatée des années antérieures et valorisée sur une quote-part des tarifs de l'année n ;
- d'un financement au séjour : fondé sur l'activité réelle l'année n et valorisé sur la base d'une fraction des tarifs de l'année n, complémentaire à celle de la dotation socle ;
- de compartiments complémentaires : Molécules Onéreuses (MO : molécules facturables en sus), Plateaux Techniques Spécialisés (PTS : financement ad hoc pour PTS rares, coûteux, induisant des surcoûts d'exploitation et mal captés par la classification), Missions d'Intérêt Général (MIG : financement forfaitaire pour surcoûts liés à certaines activités ou à la prise en charge de populations spécifiques), Incitation Financière à la Qualité (IFAQ : financement spécifique dont l'objectif est d'inciter à l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins).

Le niveau de répartition entre la partie socle et la partie financée directement à l'activité réalisée est déterminé annuellement par voie d'arrêté. Arrêtés en vigueur en 2018 :

- un arrêté définissant les prestations : Arrêté du 17 avril 2018 modifiant l'arrêté du 5 mai 2017 relatif à la classification et à la prise en charge des prestations d'hospitalisation pour les activités de soins de suite et de réadaptation exercées par les établissements mentionnés à l'article L. 162-22-6 du code de la sécurité sociale et pris pour l'application de l'article R. 162-34-1 du même code ;
- un arrêté définissant les tarifs associés aux prestations : Arrêté du 20 avril 2018 fixant pour l'année 2018 les éléments tarifaires mentionnés aux 1 à 3 du I de l'article L. 162-23-4 du code de la sécurité sociale et au 2° du E du III de l'article 78 modifié de la loi n° 2015-1702 du 21 décembre 2015 de financement de la sécurité sociale pour 2016.

La toxine botulinique figure sur la liste des molécules onéreuses facturables en sus, spécifique au SSR. La liste en sus précise les indications thérapeutiques ouvrant droit à une prise en charge, et une enveloppe cible est définie en début d'exercice. La toxine botulinique sera donc remboursée sur la base de la consommation réelle valorisée au tarif, minoré d'un coefficient déterminé annuellement par voie d'arrêté.

Conclusion :

Le mode de financement de la toxine botulinique dépend donc du champ d'activité de l'établissement de santé (établissements MCO ou SSR) (Tableau 5).

	MCO (court séjour)	SSR (moyen séjour)
Financement	GHS (à une activité GHS correspond un tarif)	DMA
Financement toxine	Coût toxine intégré dans les GHS	Coût toxine impacte l'enveloppe de l'établissement
Indications toxine	Toutes indications (neurologie, spasticité, urologie)	Spasticité

Tableau 5 : Mode de financement selon le champ d'activité de l'établissement de santé

Conclusion

Le médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres. En effet, la mise sur le marché d'un nouveau médicament doit respecter une réglementation stricte et est soumis tout au long de sa vie à un processus réglementaire bien défini afin de maintenir cette autorisation et poursuivre sa commercialisation sur un territoire donné. Le critère principal d'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché est le rapport bénéfice/risque, c'est ce critère qui est réévalué tout au long de la vie du médicament et qui permet de démontrer que le produit répond aux trois exigences essentielles de qualité, de sécurité et d'efficacité du produit.

Nous avons vu à travers ce travail le processus réglementaire et les différentes procédures permettant l'enregistrement d'un produit et sa mise sur le marché. Les procédures d'enregistrement des médicaments à usage humain se sont de plus en plus européanisées et tendent vers une simplification et une réduction des délais d'évaluation avant la mise à disposition d'un produit sur le marché. Ainsi, dans certains cas, des AMM peuvent être octroyées de manière accélérée, sous certaines conditions et dans certaines circonstances afin de répondre à des besoins médicaux non couverts. Dans une approche commune de l'accès à des médicaments de thérapie innovante, des dérogations à la procédure de délivrance d'AMM ont même vu le jour, comme la réglementation relative à l'usage compassionnel introduite en Europe en 2004, et inspirée du dispositif français précurseur des ATU, datant de 1992. Cette pratique s'est étendue en 2016 avec la mise en place du projet PRIME, dans le but de permettre un accès plus précoce des médicaments sur le marché et répondre à un besoin médical toujours croissant.

Nous avons également, vu que depuis son enregistrement et tout au long de son cycle de vie, le produit est amené à évoluer tant au niveau administratif, qu'au niveau pharmaceutique ou encore clinique. Tout changement, toute modification, toute variation dans le dossier d'AMM doit faire l'objet d'une notification auprès des autorités de santé. Les variations du dossier pharmaceutiques permettent ainsi de faire évoluer et d'améliorer les procédés et méthodes de fabrication, de contrôle et de libération des lots de produit fini, comme nous l'avons évoqué dans la seconde partie de ce travail avec la modification de la méthode de test de libération des lots de BOTOX®. La réévaluation clinique via les données de Pharmacovigilance, PSUR/PBRER et les études post-marché, conduisent à améliorer les connaissances sur l'utilisation, le bon usage et favoriser la sécurité d'emploi du produit en vie réelle. Les variations font parties intégrantes de l'établissement de la stratégie réglementaire et peuvent même conduire à étendre les indications d'un produit comme nous l'avons vu dans le cadre des différentes demandes d'extensions d'indications de BOTOX®. Il est également intéressant de souligner que suivant la procédure d'évaluation et les agences en charge de l'évaluation, la présentation d'un même dossier peut amener à des conclusions différentes et aboutir à des indications différentes comme nous avons pu le constater dans le cas de BOTOX® dans son enregistrement selon une procédure nationale *versus* son enregistrement selon une procédure européenne (MRP).

Les différents scandales sanitaires survenus au cours de ces dernières années ont contribué à renforcer l'encadrement des pratiques et la réglementation autour du médicament. Ces processus sont en évolution et renouvellement constants et visent à la fois, à garantir l'accès à des thérapeutiques innovantes et plus ciblées, tout en veillant à assurer la sécurité et le bon usage par les patients.

Bibliographie

1. **Légifrance.** *Définition du médicament.* Article L.5111-1 du CSP.
2. **COULON.** *STRATEGIES D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS DE SANTE : UNE INTERFACE MEDICAMENT-DISPOSITIF MEDICAL - CAS DES PROTEINES OSTEOGENIQUES ET DES SUBSTITUTS OSSEUX SYNTHETIQUES.* LIMOGES : s.n., 2012. thèse.
3. *LA RÉGULATION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.* **PARIS, Christine de MAZIÈRES - Valérie.** 76, 2004.
4. **Leem.** Les phases de développement du médicament. *Leem entreprises.* [En ligne]
5. **Futura Sciences.** *Futura Sciences.* [En ligne] <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dossiers/d/medecine-cycle-medicament-1125/page/2/>.
6. **Leem.** LEEM INFO12 - Cycle du médicament. [En ligne] 3 Février 2012. [Citation : 14 novembre 2015.]
7. **Faculté de pharmacie et de médecine - Université de Rouen.** [En ligne] [Citation : 26 Juin 2016.] http://medecine-pharmacie.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=7865 le 26/06/2016.
8. **Jalinière, Hugo.** Les essais cliniques : pourquoi, pour qui, comment? *Sciences et Avenir.* [En ligne] 15 Janvier 2016. [Citation : 26 Juin 2016.] <http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20140813.OBS6221/les-essais-cliniques-pourquoi-pour-qui-comment.html>.
9. **pharma2.0.over-blog.com.** Cycle de vie du Médicament. *UniversMedica.com - La Santé 2.0.* [En ligne] 21 Janvier 2011. <http://pharma2.0.over-blog.com/article-cycle-de-vie-du-medicament-65448836.html>.
10. **Ministère des Affaires sociales et de la Santé.** La fixation des prix et du taux de remboursement. *Ministère des Affaires sociales et de la Santé.* [En ligne] 15 Juin 2016. [Citation : 10 Juillet 2016.] <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>.
11. **LEEM - Les entreprises du médicament.** Propositions du Leem : comment améliorer la sécurité du médicament ? *LEEM - Les entreprises du médicament.* [En ligne] 12 Avril 2013. [Citation : 2 Juillet 2016.]
12. **Haute Autorité de Santé.** Les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes) - Principes et méthodes. *HAS.* [En ligne] 8 Juin 2012. [Citation : 2 Juillet 2016.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes_post_inscription_technologies_sante.pdf.
13. **Ministère des Affaires sociales et de la Santé.** ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). *Ministère des Affaires sociales et de la Santé.* [En ligne] 13 Novembre 2015. <http://social-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/ansm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante>.

14. **ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé.** Surveillance des médicaments. *ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé*. [En ligne] 2015. [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Surveillance-des-medicaments/(offset)/0).
15. **Sorbat, Gérard.** Mettre en place une étude clinique « post-autorisation ». *DeviceMed*. [En ligne] 26 Novembre 2014. [Citation : 2 Juillet 2016.] <http://www.devicemed.fr/dossiers/management/etudes-cliniques/mettre-en-place-une-etude-clinique-post-autorisation/3871>.
16. **FEROYARD.** *Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe*. Rouen : s.n., 2014.
17. **ICH.** History about ICH. *ICH : harmonisation for better health*. [En ligne] 2015. <http://www.ich.org/about/history.html>.
18. **EMA.** *Notice to Applicants Medicinal products for human use : Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD)*. 2003. pp. p-10. Vol. Volume 2B.
19. **EurLex.** CTD - Triangle. *EurLex*. [En ligne] 2015. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf.
20. **ICH.** ICH M8 eCTD. *ICH : harmonisation for better health*. [En ligne] 14 Juin 2011. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M8/ICH_M8_eCTD_14_June_2011.pdf.
21. **EMA.** EMA - About us. *European Medicines Agency - Science Medicines Health*. [En ligne] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000235.jsp&mid=WC0b01ac058001ce7d.
22. **ANSM.** l'ANSM agence d'évaluation, d'expertise et de décision. *ANSM santé*. [En ligne] ([http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)).
23. **Lucile, SCHVARTZ.** *LA REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE ET LES DOSSIERS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DANS LES PAYS DE LA ZONE ASEAN*. Nancy : s.n., 2011.
24. **ANSM.** Avis aux demandeurs : Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain. *ANSM*. [En ligne] Septembre 2014. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8cb21d.pdf.
25. **ANSES.** Procédures d'autorisation des médicaments. *ANSES*. [En ligne] [Citation : 30 Juillet 2016.] <https://www.anses.fr/fr/content/proc%C3%A9dures-d%E2%80%99autorisation-des-m%C3%A9dicaments>.
26. **GOLDSZTAJN.** Procédure de Reconnaissance Mutuelle - Procédure décentralisée. 2015.
27. **LEHMANN.** *Le médicament à base de plantes en Europe. Statut, enregistrement, contrôles*. Strasbourg : s.n., 2013.
28. **Légifrance.** Code de la santé publique - Article L5121-8. *legifrance.gouv.fr*. [En ligne] http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=E5A185D6C59D89A9AA8C7C05DAD47291.tpdila13v_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689890&dateTexte=20160109&categorieLien=cid#LEGIARTI000006689890.

29. **LEXINTER.** Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *lexinter.net*. [En ligne] http://www.lexinter.net/UE/code_communautaire_relatif_aux_medicaments_a_usage_humain.htm. Article 26.
30. **Légifrance.** Code de la santé publique - Article L5121-9. *legifrance.gouv.fr*. [En ligne] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689891&dateTexte=&categorieLien=cid>.
31. **GUILBAUD.** ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE. *INNATE PHARMA*. [En ligne] 2 Janvier 2015. http://innate-pharma.com/sites/default/files/ddr_annexe_7_vf.pdf.
32. **SARAH.** The Centralised Procedure. 2015.
33. **Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE).** RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004. *Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE)*. 30 Avril 2004, L 136/1. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:fr:PDF>.
34. —. RÈGLEMENT (CE) No 507/2006 DE LA COMMISSION relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil. *Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE)*. 30 mars 2006, L 92/6. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_507/reg_2006_507_fr.pdf.
35. **REIF.** Lancement de PRIME, pour une mise sur le marché accélérée de certains médicaments. *REIF – Protection sociale Française*. [En ligne] Mars 2016. [Citation : 25 Juin 2016.] <http://www.reif-org.eu/2016/03/lancement-de-prime-pour-une-mise-sur-le-marche-acceleree-de-certains-medicaments/> le 25/06/2016.
36. **AFAR.** Projet PRIME pour les médicaments prioritaires. *Association Française des Affaires Réglementaires (AFAR)*. [En ligne] 11 Mars 2016. [Citation : 25 Juin 2016.] http://www.afar.asso.fr/index.php?option=com_view&Itemid=34&articleid=347&table=mos_ydea_article_articles&task=view.
37. **EMA.** PRIME: PRiority MEdicines. *European Medicines Agency - Science Medicines Health*. [En ligne] 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WC0b01ac058096f643 le 06/08/2016).
38. **Légifrance.** Code de la santé publique - Article L5121-12. *Legifrance.gouv.fr*. [En ligne] 29 Décembre 2011. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689903&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111231>.
39. **Innate Pharma.** Document de référence "Environnement réglementaire". *Innate Pharma*. [En ligne] http://innate-pharma.com/sites/default/files/ddr_annexe_7_vf.pdf.
40. **Legifrance.** Section 7 bis : Recommandation temporaire d'utilisation - Article R5121-76-4 modifié par DÉCRET n°2014-1703 du 30 décembre 2014 - art. 1. *Legifrance.gouv.fr*. [En ligne] 30 Décembre 2014. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000025850213&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160128>.

41. **ANSM.** *Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) – Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM.* ANSM. Octobre 2012.
42. **Pharmacorama.** Pharmacorama - Connaissance des médicaments. *Pharmacorama.com.* [En ligne] [Citation : 09 Juillet 2016.] <http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/etapes-etude-medicament/classement-liste/>.
43. **Légifrance.** Art. R.5121-82 à 95 du CSP. *Legifrance.com.* [En ligne] 29 Juillet 2004. [Citation : 10 Juillet 2016.] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do?idArticle=JORFARTI000001648432&idTexte=LEGITEXT000005822264&categorieLien=id>.
44. Médicaments à dispensation particulière. *Meddispar - Ordre national des pharmaciens.* [En ligne] [Citation : 10 Juillet 2016.] <http://www.meddispar.fr/>.
45. **Lexinter.** CODE COMMUNAUTAIRE RELATIF AUX MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN. *lexinter.net.* [En ligne] 28 Novembre 2001. Extrait du JOUE L311/67. http://www.lexinter.net/UE/code_communautaire_relatif_aux_medicaments_a_usage_humain.htm. TITRE VI Articles 70 et 71.
46. **LAVIOLLE.** Règles de prescription des médicaments. *Partientworld.* [En ligne] Septembre 2008. [Citation : 09 07 2016.] <http://www.entrepaticients.net/sites/default/files/dossiers/regles-prescription-medicament-inserm-2008.pdf>.
47. **ANSM.** Médicaments en accès direct - Garantir la sécurité sanitaire et la sécurité des patients. ANSM. [En ligne] 2015. [Citation : 09 Juillet 2016.] [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0).
48. **ANDRIEU, LE GAL et RAGE.** Questions à Mme Le Gal et à Mme Rage Andrieu et leurs réponses. *La Féd' : Fédération des Tutorats Santé (PACES) de l'Université Montpellier I (UMI).* [En ligne] http://www.lafed-um1.fr/statique/upload/tuteur/Questions_yy_Mme_Le_Gal_et_yy_Mme_Rage_Andrieux_8852c0262c.pdf.
49. **SOULEAU.** La Protection des Données soumises pour l'homologation des produits pharmaceutiques. *acadpharm.org.* [En ligne] 2011. http://www.acadpharm.org/dos_public/SOULEAU_Maria.pdf.
50. **SAWAYA.** *Les médicaments génériques : des médicaments à part entière.* s.l. : ANSM, Décembre 2012.
51. **Ministère des Affaires Sociales et de la Santé.** BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS - Glossaire. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. [En ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/glossaire.php>.
52. **Bandon-Tourret.** Le point sur le retrait et la suspension de l'AMM nationale d'un médicament. *alliancejuris-media.com.* [En ligne] 14 Juin 2011. <http://www.alliancejuris-media.com/2011/06/le-point-sur-le-retrait-et-la-suspension-de-lamm-nationale-dun-medicament/>.

- 53. ANSM.** Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) - L'AMM et le parcours du médicament. *ansm.sante.fr*. [En ligne] [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0).
- 54. Journal Officiel (JO).** Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal Officiel (JO)*. 28 Novembre 2001, L 311, p. 67. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_fr.pdf.
- 55. BARTOLI.** *ASSISES DU MEDICAMENT Groupe n°1 : Faire évoluer l'autorisation de mise sur le marché (Séance n°2)*. s.l. : Affsaps, 2011.
- 56. 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*. Nancy : s.n., 2010.
- 57. Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE).** Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008. *Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE)*. 2013.
- 58. REBEL.** *Modifications d'AMM*. 2015.
- 59. ANSM.** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *ANSM*. [En ligne] 2015. [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Comment-rediger-les-projets-d-annexes-de-l-AMM/\(offset\)/3#paragraph_5741](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Comment-rediger-les-projets-d-annexes-de-l-AMM/(offset)/3#paragraph_5741). 1630-7372.
- 60. ANSM.** Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) - Rédaction des informations produit. *ansm.sante.fr*. [En ligne] Mars 2016. Recommandations relatives à la rédaction des projets d'annexes de l'amm (modèle / feuille de style) révisée en mars 2016. [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Redaction-des-informations-produit/\(offset\)/5#paragraph_5741](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Redaction-des-informations-produit/(offset)/5#paragraph_5741).
- 61.** Procédures internes. 2014-2015.
- 62. ANSM.** Glossaire - P. *ansm.sante.fr*. [En ligne] [Citation : 03 Juillet 2016.] [http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/P#term_91175](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/P#term_91175).
- 63. EMA.** Outcomes of periodic safety update report single assessments. *European Medicines Agency - Science Medicines Health*. [En ligne] 2016. [Citation : 03 Juillet 2016.] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000620.jsp&mid=WC0b01ac0580902b8d.
- 64. ANSM.** *Conseils pour l'élaboration des notices destinées aux patients et la conduite des tests de lisibilité*. 2014.
- 65. HMA.** Common European Submission Portal - General Information. *HMA.eu*. [En ligne] <https://cesportal.hma.eu/Public/GeneralInformation>.
- 66. ANSM.** Glossaire - C. *ansm.sante.fr*. [En ligne] [http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/C#term_69459](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/C#term_69459).
- 67. VELLA.** *Transmission de dossiers à l'ANSM par voie électronique via le CESP*. s.l. : ANSM, 20 septembre 2013. http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0d9392186b18cc501fb8539ea6d24255.pdf.

- 68. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé, et des droits des femmes. BOTOX 50 Unités ALLERGAN, poudre pour solution injectable - Résumé des caractéristiques du produit.** <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. [En ligne] [Citation : 07 Août 2016.] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66330568&typedoc=R>.
- 69. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé. VISTABEL 4 UNITES ALLERGAN/0,1 ml, poudre pour solution injectable - Résumé des caractéristiques du produit.** <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. [En ligne] [Citation : 07 Août 2016.] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68150775&typedoc=R>.
- 70. LINDSTRÖM et KORKEALA.** Laboratory Diagnostics of Botulism. *cmr.asm.org*. [En ligne] 2006. [Citation : 20 Août 2016.] <http://cmr.asm.org/content/19/2/298.full>.
- 71. ALLERGAN.** DOSSIER DESTINÉ AUX ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ. *Botox Toxine Botulinique de Type A*. 2018. FR/0155/2018.
- 72. Afssaps.** RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE LA SPASTICITE. s.l. : Afssaps, Juin 2009 (addendum en janvier 2011). http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9771c86bf98d7af854c30b202846ab35.pdf.
- 73. LEPRETRE.** *La toxine botulique en Médecine Physique et Réadaptation : à propos d'un an d'évaluation de la toxine botulique au sein du service de Neurologie du CHU de Nantes*. 2006. n°72.
- 74. Ester Fernandez-Salas, Joanne Wang, Yanira Molina, Jeremy B. Nelson, Birgitte P. S. Jacky, K. Roger Aoki.** Botulinum Neurotoxin Serotype a Specific Cell-Based Potency Assay to Replace the Mouse Bioassay. *PLOS ONE*. Novembre 2012, Vol. 7, 11.
- 75. HAS.** Avis de la Commission de la Transparence. *Avis de la Commission de la Transparence sur l'utilisation de Botox 100 Unités Allergan dans l'indication Hyperhidrose Axillaire*. 26 Novembre 2003.
- 76. HAS.** Avis de la Commission de la Transparence. *Avis de la Commission de la Transparence sur Botox 50, 100 et 200 Unités Allergan dans l'extension d'indication thérapeutique du traitement symptomatique local de la spasticité chez l'enfant de 2 ans et plus*. 13 Janvier 2010.
- 77. HAS.** Avis de la Commission de la Transparence. *Avis de la Commission de la Transparence sur Botox 50, 100 et 200 Unités Allergan dans l'extension d'indication traitement de l'Hyperactivité Détrusorienne Neurologique*. 18 Juillet 2012.
- 78. HAS.** Commission de la Transparence - Avis. *has-sante.fr*. [En ligne] 19 Novembre 2014. [Citation : 16 Octobre 2016.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13729_BOTOX_PIC_CT13729_Avis%202.pdf.
- 79. HAS.** Avis de la Commission de la Transparence. *Avis de la Commission de la Transparence sur Botox 50, 100 et 200 Unités Allergan dans l'extension d'indication traitement de l'Hyperactivité Vésicale Idiopathique*. 19 Novembre 2014.
- 80. ANSM.** Médicaments faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR). *ansm.sante.fr*. [En ligne] [Citation : 27 Août 2016.] [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2).

81. **ANSM.** AZZALURE 10 unités Speywood/0,05 ml poudre pour solution injectable - BOCOUTURE 4 unités/0,1 ml poudre pour solution injectable - BOTOX 50, 100, 200 unités Allergan, poudre pour solution injectable - DYSPORT 300, 500 unités Speywood, poudre pour solution. *ansm.sante.fr.* [En ligne] 13 Juin 2013. <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/AZZALURE-10-unites-Speywood-0-05-ml-poudre-pour-solution-injectable->
82. **Sports, Ministère de la Santé et des Sports.** Utilisation du botox - dangerosité. *Questions Assemblée Nationale - 13ème législature.* s.l. : Ministère de la Santé et des Sports, 30 Juin 2009. <http://questions.assemblee-nationale.fr/q13/13-40172QE.htm>. Question N° : 40172.

3 Annexes

Annexe 1 : Correlation Table EU-CTD (NTA, Vol. 2B, edition May 2006) vs. NTA, Vol. 2B (edition 1998)

MODULE 1 - ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2006)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
1.0	Cover Letter		
1.1	Comprehensive table of content	---	
1.2	Application Form	Administrative Data	I A
1.3	Product Information	Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet	I B
1.3.1	Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet	Summary of Product Characteristics	I B 1
		Proposal for packaging, labelling & package leaflet	I B 2
1.3.2	Mock-up		I B 2
1.3.3	Specimen		
1.3.4	Consultation with Target Patient Groups		
1.3.5	Product Information already approved in the Member States	SPCs already approved in the Member States	I B 3
1.3.6	Braille		
1.4	Information about the Experts	Expert Reports: Signature of Experts	I C
1.4.1	Quality		
1.4.2	Non-clinical		
1.4.3	Clinical		
1.5	Specific Requirements for different types of applications	---	
1.5.1	Information for bibliographical applications	---	
1.5.2	Information for Generic, "Hybrid" or Bio-similar Applications	---	
1.5.3	(Extended) Data/Market Exclusivity		
1.5.4	Exceptional Circumstances		
1.5.5	Conditional Marketing Authorisation		
1.6	Environmental risk assessment	Environmental risk assessment	
1.6.1	Non-GMO	Environmental risk assessment / ecotoxicity (<i>for non-GMOs</i>)	III R
1.6.2	GMO	Data related to the environmental risk assessment for products containing, or consisting of genetically modified organisms (GMOs)	II H
1.7	Information relating to Orphan Market Exclusivity		
1.7.1	Similarity		
1.7.2	Market Exclusivity		
1.8	Information relating to Pharmacovigilance		
1.8.1	Pharmacovigilance System		
1.8.2	Risk-management System		
1.9	Information relating to Clinical Trials		
	Responses to Questions	Responses to Questions	

MODULE 1 - ADMINISTRATIVE INFORMATION AND PRESCRIBING INFORMATION			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2006)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
	Additional Data	Additional Data	

MODULE 2 - COMMON TECHNICAL DOCUMENT SUMMARIES			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
2.1	Overall CTD Table of Contents of Modules 2, 3, 4, and 5	Table of Contents for remainder of the dossier	IA
2.2	Introduction	Product profile	IC
2.3	Quality Overall Summary	Expert report on the chemical, pharmaceutical and biological documentation	IC 1
2.4	Non-clinical Overview	Expert Report on the toxico-pharmacological documentation	IC 2
2.5	Clinical Overview	Expert Report on the Clinical Documentation	IC 3
2.6	Non-clinical Summary	Appendices to the toxico-pharmacological Expert Report	IC 2
2.6.1	Pharmacology Written Summary	Written Summary	IC 2
2.6.2	Pharmacology Tabulated Summary	Tabular Formats	IC 2
2.6.3	Pharmacokinetics Written Summary	Written Summary	IC 2
2.6.4	Pharmacokinetics Tabulated Summary	Tabular Formats	IC 2
2.6.5	Toxicology Written Summary	---	---
2.6.6	Toxicology Tabulated Summary	Tabular Formats	IC 2
2.7	Clinical Summary	Appendices to the clinical Expert Report	IC 3
2.7.1	Summary of biopharmaceutics and associated analytical methods	Written Summary	IC 3
2.7.2	Summary of clinical pharmacology studies	Written Summary	IC 3
2.7.3	Summary of clinical efficacy	Written Summary	IC 3
2.7.4	Summary of clinical safety	Written Summary	IC 3
2.7.5	Synopses of Individual Studies	Tabular Formats	IC 3

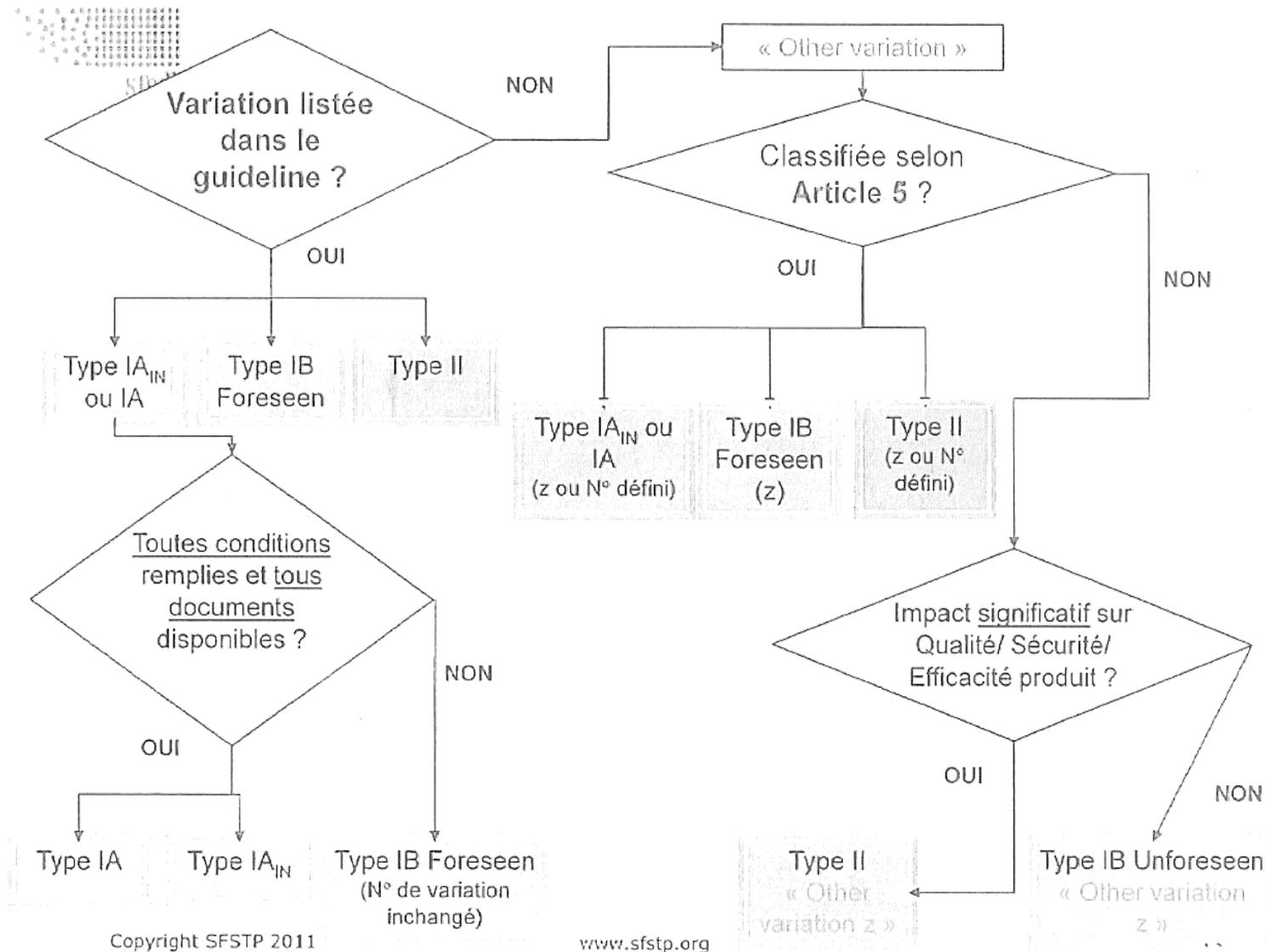
MODULE 3 - QUALITY			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
3.1	MODULE 3 TABLE OF CONTENTS	---	---
3.2	BODY OF DATA	Chemical, Pharmaceutical, Biological Documentation	II
3.2.S	DRUG SUBSTANCE		
3.2.S.1	General Information	Scientific Data	II C 1.2
3.2.S.1.1	Nomenclature	Nomenclature	II C 1.2.1
3.2.S.1.2	Structure	Description: Structural formula	II C 1.2.2
3.2.S.1.3	General Properties	Physico-chemical characterization	II C 1.2.5
3.2.S.2	Manufacture	Manufacture	II C 1.2.3
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	Name(s) address(es) of the manufacturing source(s)	II C 1.2.3
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls	Synthetic or manufacturing route Description of process	II C 1.2.3
3.2.S.2.3	Control of materials	Quality control during manufacture	II C 1.2.4
3.2.S.2.4	Controls of critical steps and intermediates	Quality control during manufacture	II C 1.2.4
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation	---	---
3.2.S.2.6	Manufacturing process development	---	
3.2.S.3	Characterisation		
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics	Development chemistry	II C 1.2.5
3.2.S.3.2	Impurities	Impurities	II C 1.2.6
3.2.S.4	Control of drug substance	Specifications and routine tests	II C 1.1
3.2.S.4.1	Specification	Specifications and routine tests	II C 1.1
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	Specifications and routine tests	II C 1.1

MODULE 3 – QUALITY			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures	Development Chemistry: Analytical Validation	II C 1.2.5
3.2.S.4.4	Batch analyses	Batch analysis	II C 1.2.7
3.2.S.4.5	Justification of Specification	Development Chemistry: Comments on the choice of routine tests and standards	II C 1.2.5
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	Development chemistry: Full characterization of the primary reference material Batch analysis: Reference material	II C 1.2.5 II C 1.2.7
3.2.S.6	Container Closure System	---	
3.2.S.7	Stability	Stability Tests on Active Substance(s)	II F 1
3.2.P	DRUG PRODUCT		
3.2.P.1	Description and composition of the drug product	Composition and container (brief description)	II A1 II A2
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	Development Pharmaceutics and clinical trial formulae	II A 4 II A3
3.2.P.2.4	Controls and critical steps and intermediates	Manufacturing process (including in-process control and pharmaceutical assembly process) Control tests on intermediate products	II B3 II D
3.2.P.3	Manufacture	Method of Preparation	II B
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	Administrative Data	I A
3.2.P.3.2	Batch formula	Manufacturing Formula	II B 1
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Manufacturing Process (including In-process Control and Pharmaceutical Assembly Process)	II B 2
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates	Manufacturing Process (including In-process Control and Pharmaceutical Assembly Process)	II B 2
3.2.P.3.5	Process validation and / or evaluation	Validation of the Process	II B 3
3.2.P.4	Control of excipients	Excipients(s)	II C 2
3.2.P.4.1	Specifications	Specifications and routine tests	II C 2.1
3.2.P.4.2	Analytical procedures	Specifications and routine tests	II C 2.1
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures	Scientific data	II C 2.2
3.2.P.4.4	Justification of specifications	Scientific data	II C 2.2
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin	---	
3.2.P.4.6	Novel Excipients (<i>ref to A 3</i>)	Excipient(s) not described in a pharmacopoeia Scientific data	II C 2.2.1 II C 2.2
3.2.P.5	Control of drug product	Control Tests on the Finished Product	II E
3.2.P.5.1	Specification(s)	Product specifications Quality specifications for the proposed shelf life	II E 1.1 II F 2
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	Control Methods	II E 1.2
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	Analytical validation of methods	II E 2.1
3.2.P.5.4	Batch analyses	Batch analysis	II E 2.2
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	---	
3.2.P.5.6	Justification of specification(s)	Comments on the choice of routine tests and standards	II E 2.1
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	Batch analysis: Reference material	II E 2.2
3.2.P.7	Container Closure System	Packaging Material (Immediate Packaging)	II C 3
3.2.P.8	Stability	Stability Tests on the Finished Product	II F 2
3.2.A	APPENDICES		
3.2.A.1	Facilities and Equipment	---	
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	---	
3.2.A.3	Excipients	---	
3.2.R	REGIONAL INFORMATION	Validation of the process	-II B3--
3.3	LITERATURE REFERENCES	OTHER INFORMATION	II Q

MODULE 4 - NONCLINICAL STUDY REPORTS			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
4.1	MODULE 4 TABLE OF CONTENTS	---	---
4.2	STUDY REPORTS	TOXICO-PHARMACOLOGICAL DOCUMENTATION	III
4.2.1	PHARMACOLOGY	PHARMACODYNAMICS	III F
4.2.1.1	Primary pharmacodynamics	Pharmacodynamics effects relating to the proposed indications	III F 1
4.2.1.2	Secondary pharmacodynamics	General pharmacodynamics	III F 2
4.2.1.3	Safety pharmacology	General pharmacodynamics	III F 2
4.2.1.4	Pharmacodynamic drug interactions	Drug interactions	III F 3
4.2.2	PHARMACOKINETICS	PHARMACOKINETICS	III G
4.2.2.1	Analytical Methods and Validation Reports	Other Information	III Q
4.2.2.2	Absorption	Pharmacokinetics after a single dose Pharmacokinetics after repeated administration	III G 1 III G 2
4.2.2.3	Distribution	Distribution in normal and pregnant animals	III G 3
4.2.2.4	Metabolism	Biotransformation	III G 4
4.2.2.5	Excretion	Pharmacokinetics	III G 1, 2
4.2.2.6	Pharmacokinetic Drug Interactions (nonclinical)	---	
4.2.2.7	Other Pharmacokinetic Studies	---	
4.2.3	TOXICOLOGY	TOXICITY	III A
4.2.3.1	Single-dose toxicity	Single dose toxicity studies	III A 1
4.2.3.2	Repeat-dose toxicity	Repeated dose toxicity studies	III A 2
4.2.3.3	Genotoxicity	Mutagenic Potential	III D
4.2.3.4	Carcinogenicity	Carcinogenic Potential	III E
4.2.3.5	Reproductive and developmental toxicity	Reproductive Function Embryo-foetal and Perinatal Toxicity	III B III C
4.2.3.6	Local tolerance	Local Tolerance	III H
4.2.3.7	Other toxicity studies	Other Information	III Q
4.3	LITERATURE REFERENCES	OTHER INFORMATION	III Q

MODULE 5- CLINICAL STUDY REPORTS			
CTD	EU CTD (NTA, Vol. 2B, Edition 2001)	NTA, Vol. 2B (Edition 1998)	NTA
5.1	MODULE 5 TABLE OF CONTENTS	---	---
5.2	TABULAR LISTINGS OF ALL CLINICAL STUDIES	EXPERT REPORT ON THE CLINICAL DOCUMENTATION, APPENDIX 2: WRITTEN SUMMARY – TABULAR OVERVIEW	I C 3
5.3	CLINICAL STUDY REPORTS	CLINICAL DOCUMENTATION	IV
5.3.1	Reports of Biopharmaceutic Studies	Pharmacokinetics	IV A 2
5.3.2	Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials	Pharmacokinetics	IV A 2
5.3.3	Reports of human pharmacokinetic (PK) studies	Pharmacokinetics	IV A 2
5.3.4	Reports of human pharmacodynamic (PD) studies	Pharmacodynamics	IV A 1
5.3.5	Reports of efficacy and safety studies	Clinical Trials	IV B 1
5.3.6	Reports of post-marketing experience	Post-marketing experience (if available)	IV B 2
5.3.7	Case report forms and individual patient listings, when submitted	<i>Appendix to each clinical study report, when submitted (Appendix 16.3)</i>	IV B 1
5.4	LITERATURE REFERENCES	PUBLISHED AND UNPUBLISHED EXPERIENCE (OTHER THAN 1) OTHER INFORMATION	IV B 3 IV Q

Annexe 2 : Logigramme définissant le typage des variations



Annexe 3: Modalités de soumission des échantillons



Mock-ups, specimens and samples – Variation

*Doc.Ref.: CMDh/261/2012, Rev 2
September 2013*

In accordance with Article 8 of Directive 2001/83/EC, a mock-up of the sales presentation of the medicinal product, together with the proposed package leaflet should be included with the application. In addition, Member States may require specimens of the sales presentation of the medicinal product to be submitted, in order to check compliance with the relevant articles in Title V of Directive 2001/83/EC.

A "mock-up" is a copy of the flat artwork design in full colour (incl. Braille if applicable), presented so that, following cutting and folding where necessary, it provides a replica of both the outer and immediate packaging, so that the three dimensional presentation of the labelling text of the medicinal product is clear. It is generally referred to as a "paper copy" or "computer generated version".

A "specimen" should be interpreted as referring to a sample of the actual printed outer and inner packaging materials and package leaflet (i.e. the sales presentation).

Requirements for samples in case of certain variations, according to the Requirements of the [Guideline](#) on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of 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 and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures.

B.II.a.1 Change or addition of imprints, bossing or other markings including replacement, or addition of inks used for product marking

B.II.a.2 Change in the shape or dimensions of the pharmaceutical form

B.II.a.3 Changes in the composition (excipients) of the finished product

B.II.e.1 Change in immediate packaging of the finished product

B.II.e.4 Change in shape or dimensions of the container or closure (immediate packaging)

B.IV.1 Change of a measuring or administration device

<i>Classification Guideline</i>	AT	BE	BG	CY	CZ	DE (PEI)	EE	EL	ES	FR	HR	HU	IT	IE	LV	LT	MT	NL	PL	RO	SK	SI	UK	EFTA NO IS	
B.II.a.1	A	A	A	A	C*	A	A	A	A	C	A	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	Y	A	A	A
B.II.a.2	A	A	A	A	C*	A	A	A	A	C	A	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	Y	-	A	A
B.II.a.3	A	A	A	A	C*	A	A	A	A	C	A	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
B.II.e.1			A	A	C*		-		A			-		A	-	A	A		A		-	-			
B.II.e.4	A	A	A	A	C*	A	A	A	A	C	A	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	Y	A	A	A
B.IV.1	A	A	A	A	C*	A	A	A	A	C	A	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

A Samples should be made available on any request by Competent Authorities within their specific timeframe and quantities

C 3 Samples should be provided with the application

C* Samples should accompany application

D 1 sample should be submitted with the application

Y Samples of new container or new dosage unit should accompany the application

Annexe 4 : Formulaire ANSM de soumission électronique (e-CTD ou NeeS)



Formulaire de soumission électronique structurée (e-CTD ou NeeS)

ANSM form for e-CTD or NeeS submission

Version 1.1 – Janvier 2014 / Version 1.1 – January 2014

ANSM- DQFR-PGF AMM- code enveloppe
143-147 BOULEVARD ANATOLE FRANCE
F-93285 SAINT-DENIS CEDEX
FRANCE

1. INFORMATIONS ADMINISTRATIVES / ADMINISTRATIVE DETAILS

	A compléter par le demandeur <i>To be filled in by the Applicant</i>	Réservé Contrôle ANSM
Demandeur / <i>Applicant</i>		
Nom complet de la ou des spécialité(s) (avec dosage(s) et forme(s) pharmaceutique(s)) <i>Full name of the medicinal product(s) (with strength(s) and pharmaceutical form(s))</i>		
Date de dépôt / <i>Date of submission</i>		
Substance(s) active(s) / <i>Active substance(s)</i>		
Type de procédure / <i>Type of procedure</i>		
N° de procédure / <i>Procedure No.</i>		
CMS (Concerned Member States)		
Activité réglementaire / <i>Regulatory activity</i> <i>e.g. new application or type II variation or renewal...</i>		
Type de demande ou de modification <i>Type of submission</i> <i>e.g. new chemical entity or extension of indication...</i>		
Code(s) dossier (si connu(s)) <i>Record number(s) (if available)</i>		
Personne en charge de cette soumission <i>Contact point for this submission</i>	Nom/Name..... Téléphone/Phone..... Télécopie/Fax Courriel/e-mail.....	

2. FORMAT DE SOUMISSION / SUBMISSION FORMAT

European Non-eCTD electronic Submission (EU-NeeS)

Date du NeeS (comme indiqué sur le support) /
NeeS submission date (as mentioned on the electronic medium)

__ / __ / ____

eCTD

N° de Séquence / *Sequence No*

Clef MD5 / *MD5 checksum*

L'ensemble des données du dossier est à déposer sur un support unique.

The Application must be submitted as one unique copy.

3. INFORMATIONS TECHNIQUES / TECHNICAL INFORMATION

	A compléter par le demandeur To be filled in by the Applicant					Réservé Contrôle ANSM
	CD-R	DVD-R	DVD+R	DVD-R Double- couche/layer	DVD+R Double- couche/layer	
Type de support ² <i>Type of medium</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
N°(s) de série ¹ du support non réinscriptible(s) (WORM) à reporter ci-contre ³ <i>Serial Nr(s) ¹ of the non re-writable CD (WORM) to be filled ⁴</i>					
Taille (Mo) / <i>Size (Mo)</i>						
Nombre de répertoires / <i>Number of folders</i>						
Nombre de fichiers / <i>Number of files</i>						
Création de l'eCTD ou du NeeS / Generation of the eCTD or NeeS						
- Nom du logiciel / <i>Name of the software</i>						
- Version / <i>Version</i>						
- Editeur du logiciel / <i>Software publisher</i>						
Antivirus						
- Nom du logiciel / <i>Name of the software</i>						
- Version / <i>Version</i>						
- Editeur du logiciel / <i>Software publisher</i>						

4. HISTORIQUE COMPLET DES DEPOTS / COMPLETE HISTORY OF SUBMISSIONS

Date de dépôt <i>Date of submission</i>	N° de séquence ou dates des précédents NeeS <i>Sequence number or previous NeeS dates</i>	Activité réglementaire / Type de demande <i>Regulatory activity / Type of submission</i>

² A ne pas compléter si soumission via le CESP / Not applicable for CESP submissions

³ Le numéro de série à reporter est celui inscrit par le fabricant au centre du support. L'étiquette ne doit pas empêcher la lecture du numéro de série. **Ce numéro doit rester visible et lisible.**

⁴ The serial number to be filled is the one mentioned by the manufacturer in the middle of the medium. The serial number must not be hidden by the label. **This number must be visible and readable.**

TAXES AMM et IMPORTATION PARALLELE
(application du décret n°2013-32 du 09/01/2013)

1 Procédure nationale

1.1 Demande d'AMM

Intitulé	Article du décret concerné : D.5141-55	Montant de la taxe exigible pour un médicament	Montant de la taxe exigible pour une gamme de n médicaments
Dossier complet nouvelle substance active	I 1°	20 000 €	20 000 + (n-1) x 5 000 €
Dossier complet pour une substance active connue/Nouvelle association/Usage bien établi/Hybride/Biosimilaire/ circonstances exceptionnelles médicament immunologique	I 2°a) - f)	14 000 €	14 000 + (n-1) x 5 000 €
Générique	I 3°	10 000 €	10 000 + (n-1) x 5 000 €
Consentement	I 4°	5 000 €	n x 5 000 €

1.2 Demande de modification isolée ou d'extension d'AMM

Intitulé	Article du décret concerné : D.5141-55	Montant de la taxe exigible pour un médicament	Montant de la taxe exigible pour n médicaments
Extension	II 1° et 2°	14 000 €	14 000 + (n-1) x 5 000 €
Modification type II	III 1° a) et c)	4 000 €	4 000 + (n-1) x 500 €
Modification type II RCP	III 1° b) et c)	1 000 €	1 000 + (n-1) x 500 €
Modification type IB	III 2° a) et b)	1 000 €	1 000 + (n-1) x 250 €
Modification type IA	III 3° a) et b)	500 €	500 + (n-1) x 250 €

1.3 Demande de modifications d'AMM groupées

Intitulé	Article du décret concerné : D.5141-58-4	Montant de la taxe exigible pour un médicament
Modifications type IA groupées (nom / adresse titulaire ou fabricant)	a)	500 €
Modifications groupées type IA	b)	1 000 €
Modifications groupées au moins 1 type IB	c)	2 000 €
Modifications groupées au moins 1 type II	d)	4 000 €

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 2 mai 2019

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Marie-Lauren Antoine

Sujet : DÉVELOPPEMENT, ENREGISTREMENT, SUIVI
ET MAINTIEN DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE
MARCHÉ (AMM) DES MÉDICAMENTS A USAGE
HUMAIN AU SEIN DE L'UNION EUROPÉENNEJury :

Président : M. Philippe Maincent, Professeur

Directeur : M. Thierry Souchon, Pharmacien

Juges : M. Igor Clarot, Professeur
Mme Caroline Berteau, PhD Student

Vu,

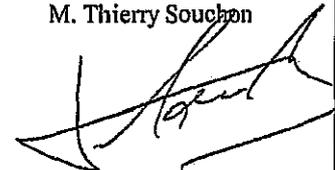
Nancy, le 23/04/2019

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

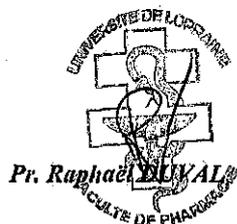
M. Philippe Maincent

M. Thierry Souchon



Vu et approuvé,

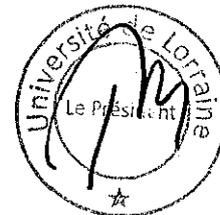
Nancy, le 25.04.2019

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 26 MAI 2019

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10683

N° d'identification :

TITRE

DÉVELOPPEMENT, ENREGISTREMENT, SUIVI ET MAINTIEN DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM) DES MÉDICAMENTS A USAGE HUMAIN AU SEIN DE L'UNION EUROPÉENNE

Thèse soutenue le 2 mai 2019

Par Marie-Lauren Antoine

RESUME :

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique souhaite mettre sur le marché un médicament sur le territoire européen, il est au préalable nécessaire d'obtenir auprès des autorités de santé une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Pour cela, le laboratoire doit soumettre un dossier présentant toutes les données relatives à la qualité, à l'efficacité et à la sécurité du produit en développement. Le dossier est constitué selon un format standardisé (format CTD) et selon des modalités particulières.

En Europe, l'évaluation par les autorités compétentes s'effectue selon différentes procédures : des procédures communautaires (procédure centralisée, procédure de reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée), et nationales, et définies selon la réglementation européenne en vigueur.

Cette thèse a pour objectif de présenter les modalités de mise sur le marché d'un nouveau médicament sur le territoire européen, notamment l'enregistrement de ce nouveau produit selon les différentes procédures en vigueur, ainsi que la stratégie réglementaire mise en place par le laboratoire pour pouvoir maintenir ce produit dans son portefeuille.

MOTS CLES : REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE, DOSSIER D'AMM, PROCEDURES D'ENREGISTREMENT, MODIFICATIONS D'AMM, VEILLE REGLEMENTAIRE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Thierry Souchon	Allergan France	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

③ – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle