



HAL
open science

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

Aurélie Feroyard

► **To cite this version:**

Aurélie 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. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01064013

HAL Id: dumas-01064013

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01064013>

Submitted on 3 Oct 2014

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.

UNIVERSITE DE ROUEN

U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2013/2014

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 16 juin 2014

par

FEROYARD Aurélie

Née le 7 mai 1983 A Paris (75)

**CONSTITUTION D'UN DOSSIER D'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE D'UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN ET SES DIFFERENTES
PROCEDURES D'ENREGISTREMENT EN EUROPE**

Président du jury : Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB** (Maître de conférences en législation pharmaceutique et économie de la santé)

Membres du jury : M. Philippe **VERITE** (Professeur en chimie analytique)

Mme Marie **Karlin** (Docteur en Pharmacie, Laboratoire Aguetant)

Remerciements

Aux membres du Jury,

Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB

Maître de conférences en législation pharmaceutique et économie de la santé – Faculté de Pharmacie de Rouen

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider et diriger cette thèse malgré l'éloignement et vos nombreuses obligations.

Que vous trouviez dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

M. Philippe VERITE

Professeur en chimie analytique – Faculté de Pharmacie de Rouen

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury.

Mme Marie KARLIN

Docteur en Pharmacie, Laboratoire Aguetant - Lyon

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury dès que je te l'ai demandé sans hésitation malgré la distance à parcourir.

Pour avoir accepté de prendre encore un peu plus de travail, je te remercie sincèrement.

A ma famille et mes amis.

A mon mari

Frédéric, merci pour ton soutien et ta patience tout au long de ce travail de rédaction (démarré il y a fort longtemps...).

A mes enfants

Solal, Antonn, merci d'avoir accepté de « libérer » votre maman pendant tous ces week-end passés à travailler à la maison...

A ma maman et mon papa

Merci à vous deux pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ce travail !

A ma sœur et toute sa petite famille (Noël, Romane et Eline)

Merci pour votre accueil à chaque fois que je rentre en Normandie !

A ma copine Kikiny

A tous les moments partagés ensemble, depuis les années Fac jusqu'à aujourd'hui !

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P. FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON

Chimie Thérapeutique

M. Jean-Jacques BONNET

Pharmacologie

M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et
économie de la santé	
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique

Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
--------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M.Imane EL MEOUCHE	Bactériologie
Mme Juliette GAUTIER	Galénique
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie

Mme Isabelle **DUBUS**

M. Loïc **FAVENNEC**

M. Michel **GUERBET**

M. Olivier **LAFONT**

Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**

Mme Martine **PESTEL-CARON**

Mme Elisabeth **SEGUIN**

M. Mohamed **SKIBA**

Galénique

M. Philippe **VERITE**

Biochimie

Parasitologie

Toxicologie

Chimie organique

Physiologie

Microbiologie

Pharmacognosie

Pharmacie

Chimie analytique

Table des matières

INTRODUCTION.....	15
 PARTIE I: PRESENTATION ET CONTENU DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE D'UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN EN EUROPE	
 I. PRESENTATION DU DOSSIER D'AMM	
A. FORMAT CTD « COMMON TECHNICAL DOCUMENT »	
1) <i>Historique</i>	17
2) <i>Description du format CTD</i>	19
 II. CONTENU DU DOSSIER D'AMM EN EUROPE	
A. CONTENU DU DOSSIER AU SENS DE LA DIRECTIVE 2001/83/CE	
1) <i>Contenu : principes et exigences fondamentaux</i>	33
B. DONNEES SUPPORTIVES RELATIVES AUX LIGNES DIRECTRICES SCIENTIFIQUES	
1) <i>La substance active</i>	35
a) <i>Généralités</i>	35
b) <i>Les spécifications</i>	46
c) <i>Les impuretés</i>	47
d) <i>Les données de stabilité</i>	52
2) <i>Le produit fini</i>	57
a) <i>Le développement pharmaceutique</i>	57
b) <i>Le procédé de fabrication du produit fini</i>	59
c) <i>Les spécifications</i>	64
d) <i>Les impuretés</i>	68
e) <i>Les données de stabilité</i>	70
C. FACTEURS INFLUENÇANT LE CONTENU DU DOSSIER	
1) <i>Statut de la demande</i>	75
a) <i>Usage médical bien établi</i>	75

b) <i>Générique</i>	77
---------------------------	----

PARTIE II : ENREGISTREMENT D'UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN EN EUROPE

I. LES AUTORITES DE SANTE EN EUROPE : ROLE ET ORGANISATION	
A. L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS (EMA)	
1) <i>Rôle</i>	80
2) <i>Organisation</i>	82
B. LES AGENCES NATIONALES	83
II. LES PROCEDURES D'ENREGISTREMENT	
A. PROCEDURE NATIONALE	90
B. PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE	90
C. PROCEDURE DECENTRALISEE	93
D. PROCEDURE CENTRALISEE	98
III. STRATEGIE D'ENREGISTREMENT	
A. COMPARAISON DES PROCEDURES D'ENREGISTREMENT	102
B. STRATEGIE	106
C. CAS PRATIQUE	115
CONCLUSION	119
ANNEXES	121
BIBLIOGRAPHIE	177

Table des annexes

Annexe 1 : Modèle de lettre de couverture applicable aux procédures MRP/DCP

Annexe 2 : Formulaire d'application dans le cadre d'une nouvelle demande

Annexe 3 : Modèle de l'information produit (applicable aux procédures européennes MRP et DCP)

Annexe 4 : Exemple de CEP

Annexe 5 : Arbre de décision pour l'identification et la qualification des impuretés

Annexe 6 : Arbre de décision pour l'identification et la qualification des produits de dégradation

Annexe 7 : Formulaire de demande de désignation de RMS en vue d'une procédure décentralisée

Table des figures

Figure 1 : Structure du format CTD

Figure 2 : Exemple d'organigramme du procédé de fabrication

Figure 3 : Logo de l'Agence Européenne des Médicaments

Figure 4 : Logo de l'ANSM

Figure 5 : Organigramme de l'ANSM

Figure 6 : Evolution du nombre de MRP finalisées de 2006 à 2013

Figure 7 : Evolution du nombre de DCP finalisées de 2006 à 2013

Figure 8 : Nombre de DCP et de MRP finalisées en 2013

Figure 9 : Répartition des 207 MRP finalisées en 2013 par type de demande

Figure 10 : Répartition des 1052 DCP finalisées en 2013 par type de demande

Figure 11 : Répartition des RMS en MRP et DCP sur l'année 2013

Figure 12 : Répartition des RMS en MRP et DCP sur l'année 2012

Figure 13 : Répartition des RMS en MRP et DCP sur l'année 2011

Figure 14 : Répartition des RMS en MRP et DCP sur l'année 2010

Table des tableaux :

Tableau 1 : Arborescence du module 1 selon le CTD

Tableau 2 : Arborescence du module 2 selon le CTD

Tableau 3 : Arborescence du module 3 selon le CTD

Tableau 4 : Arborescence du module 4 selon le CTD

Tableau 5 : Arborescence du module 5 selon le CTD

Tableau 6 : Comparaison ASMF/CEP

Tableau 7 : Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans la substance active

Tableau 8 : Critères de validation

Tableau 9 : Seuils de report, d'identification et de qualification des produits de dégradation dans le produit fini

Tableau 10 : Calendrier de la MRP

Tableau 11 : Calendrier de la DCP

Tableau 12 : Calendrier de la CP

Tableau 13 : Comparaison des procédures d'enregistrement

Tableau 14 : Classement des RMS de 2010 à 2013

Table des abréviations

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CAT : Comité des thérapies avancées

CEP : Certificat de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne

CHMP : Comité des médicaments à usage Humain

CMS : Concerned member state

COMP : Comité des médicaments orphelins

CTD : Common technical document

CTS : Communication and tracking system

CVMP : Comité des médicaments à usage vétérinaire

DCP : Decentralised procedure

EDQM : European directorate for the quality of medicines & healthcare

EFPIA : European federation of pharmaceutical industries and associations

EMA : European medicines agency

HMPC : Comité des médicaments à base de plante

ICH : International conference harmonisation

MRP : Mutual recognition procedure

NTA : Notice to applicant

OMS : Organisation mondiale de la santé

PDCO : Comité pédiatrique

PGR : Plan de gestion de risque

PIP : Plan d'investigation pédiatrique

PRAC : Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RMS : Reference member state

SPS : Summary of Pharmacovigilance System

INTRODUCTION

On entend par médicament à usage humain, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme 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 métabolique¹.

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique désire mettre en vente un médicament sur le marché d'un Etat membre, une autorisation de mise sur le marché (AMM) doit être délivrée par l'autorité compétente de cet Etat membre, conformément à la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain². Cette autorisation se présente sous la forme d'un document papier de quelques pages, composé généralement du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), de la notice et de l'étiquetage. En vue de l'octroi de cette autorisation, une demande par le biais du dépôt d'un dossier d'AMM doit être présentée auprès de l'autorité compétente de l'Etat membre concerné.

Les données scientifiques issues des phases de Recherche et Développement sont compilées par le laboratoire pharmaceutique dans ce dossier d'AMM.

L'AMM est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant et qu'il peut être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises. Aucune considération économique n'est prise en compte dans la procédure d'AMM.

Ce dossier de demande d'AMM doit être rédigé dans un format standardisé international appelé CTD (Common Technical Document). Ce format CTD est obligatoire en Europe, au Japon et aux Etats-Unis.

En Europe, l'évaluation du dossier d'AMM est effectuée par les autorités compétentes.

¹ Art L5111-1 du Code de la santé publique, www.legifrance.gouv.fr

² Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, modifiée par la Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003, par la Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003, par la Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par la Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par le Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 et par la Directive 2008/29/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 2008, eur-lex.europa.eu

La mise sur le marché d'un médicament à usage humain peut se faire selon différents types de procédures réglementaires, mises initialement en place en 1965. Pour certains médicaments destinés à être commercialisés dans plusieurs pays, l'accès au marché est communautaire dans l'Union européenne, depuis le 1er janvier 1998, soit par la voie de la procédure centralisée, soit par la voie de la procédure de reconnaissance mutuelle et depuis octobre 2005 par la voie de la procédure décentralisée. Enfin il existe la procédure nationale, de moins en moins utilisée qui ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicament limitées au territoire national.

Cette thèse a pour objectif de présenter le dossier d'AMM dans sa forme et son contenu, les différentes procédures d'enregistrement qui s'offrent aux industriels ainsi que leur utilisation en stratégie réglementaire.

A cet effet, nous étudierons dans une première partie la présentation et le contenu du dossier d'AMM. La deuxième partie sera consacrée aux différentes procédures d'enregistrement d'un médicament à usage humain en Europe et permettra d'ouvrir la réflexion sur l'utilisation des différentes procédures en stratégie réglementaire grâce à l'analyse d'études statistiques illustrée d'un cas pratique.

PARTIE I : PRESENTATION ET CONTENU DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE D'UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN EN EUROPE

I. PRESENTATION DU DOSSIER D'AMM

A. FORMAT CTD « COMMON TECHNICAL DOCUMENT »

1) Historique^{3,4}

La nécessité de construire une législation européenne commune en matière de médicaments est née à la suite d'un événement tragique : le désastre de la Thalidomide. La Thalidomide était un médicament utilisé durant les années 1950 et 1960 comme sédatif et anti-nauséeux, notamment chez les femmes enceintes. Or on découvrit qu'il provoquait de graves malformations congénitales, notamment la phocomélie (atrophie des membres). Ces effets tératogènes furent au cœur d'un scandale sanitaire qui aboutit au retrait du médicament du marché mondial à partir de 1961. Bien qu'il soit difficile à estimer, le nombre total de victimes de ses effets tératogènes s'échelonne entre 10 000 et 20 000. Suite à ce désastre, en 1965, parut la première Directive Européenne en matière de réglementation pharmaceutique, la Directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965, relative aux spécialités pharmaceutiques. Cette Directive met en place un système d'autorisation préalable à toute commercialisation d'un nouveau médicament en Europe.

Les années 1960 et 1970 ont vu une augmentation rapide des lois, des règlements et des lignes directrices relatifs à l'évaluation des données d'efficacité, de sécurité et de qualité des nouveaux médicaments. L'industrie, à l'époque était de plus en plus internationale et à la recherche de marchés mondiaux, mais la divergence des exigences techniques au sein des

³ Thalidomide, fr.wikipedia.org

⁴ History, www.ich.org

pays est telle que l'industrie avait jugé nécessaire de reproduire des méthodes de contrôle longues et coûteuses, afin de commercialiser des nouveaux médicaments à l'international. Le besoin urgent de rationaliser et d'harmoniser la réglementation a été motivé par les inquiétudes sur la hausse des coûts des soins de santé, des coûts de recherche & développement et par l'attente des patients d'accéder plus rapidement à des nouveaux traitements efficaces et sans danger.

La naissance de l'ICH (International Conference Harmonisation) a eu lieu lors d'une réunion en Avril 1990 à Bruxelles, organisée par l'EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), où étaient présents des représentants des autorités de santé et des associations industrielles des 3 grandes régions, que sont l'Europe, le Japon et les Etats-Unis. L'ambition de cette organisation est de faire converger les procédures d'enregistrement des nouveaux médicaments de ces trois grandes zones afin d'internationaliser le marché pharmaceutique en réduisant les coûts de développement. Lors de la première conférence du Comité de pilotage, il a été décidé que les thèmes à harmoniser seraient l'efficacité, la sécurité et la qualité, afin de refléter les 3 critères qui sont la base de l'approbation des nouveaux médicaments.

Il faut attendre la 5ème conférence à San Diego en Juillet 2000 pour la présentation détaillée du format CTD. Ce document doit permettre une meilleure coopération entre les différents intervenants de l'industrie pharmaceutique mais aussi entre les autorités de santé de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis. Cette harmonisation doit également profiter aux acteurs qui ne sont pas des partenaires ICH (pays n'appartenant pas aux 3 régions ICH). Ce document global sera utilisé sur un mode volontaire à partir de Juillet 2001 et sera obligatoire en Europe en 2003 pour la présentation du dossier d'AMM dans toute nouvelle demande. Ce format remplacera l'ancien format NTA (Notice To Applicant) qui était composé de quatre

parties (partie I Administrative, partie II Pharmaceutique, partie III Sécurité et partie IV Clinique).

En 2001, la Directive 2001/83/CEE institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. En effet, les textes se rapportant aux médicaments ayant été modifiés plusieurs fois de façon substantielle depuis 1965, il convenait de procéder à la codification des Directives en les regroupant en un texte unique. La Directive 2001/83/CEE (et ses amendements successifs)⁵ constitue actuellement le texte législatif de référence en matière de médicament à usage humain.

2) Description du format CTD^{6,7,8,9}

Le format CTD est un format international de soumission du dossier de demande d'AMM, commun à l'Europe, au Japon et aux Etats Unis qui a pour mission de faciliter l'évaluation, les échanges d'information entre les autorités compétentes et d'optimiser les ressources et le temps consacré à la préparation du dossier par les industriels. Initialement, chaque région avait ses propres exigences en termes de préparation de dossier. Pour éviter la nécessité de générer et compiler différents dossiers d'enregistrement, ce format CTD est obligatoire dans ces trois régions.

⁵ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, modifiée par la Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003, par la Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003, par la Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par la Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par le Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 et par la Directive 2008/29/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 2008, eur-lex.europa.eu

⁶ Avis aux demandeurs – Volume 2B, ec.europa.eu

⁷ The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use : Quality – M4Q (R1), www.ich.org

⁸ The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use : Safety – M4S (R2), www.ich.org

⁹ The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use : Efficacy – M4E (R1), www.ich.org

Il définit l'organisation des données de Qualité, de Sécurité et d'Efficacité. Il ne précise en aucun cas le contenu du dossier, les études et les données nécessaires à fournir en vue d'une approbation du dossier d'AMM.

Ce format est obligatoire pour tout type de demande d'AMM indépendamment de la procédure d'enregistrement (à savoir la procédure nationale, de reconnaissance mutuelle, décentralisée ou centralisée), indépendamment du type d'application (nouvelle entité chimique, générique, usage médical bien établi etc.). Ce format CTD est aussi obligatoire quel que soit le type de produit (vaccins, médicaments à base de plantes, homéopathie etc.).

L'organisation générale du format CTD est décrite dans la ligne directrice ICH M4 intitulée « Organisation du Document Technique Commun pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain » (version du 13/01/2004)¹⁰. Le format CTD définit 5 parties pour le dossier de demande d'AMM, que l'on nomme des Modules, comme décrit dans la Figure 1 ci-dessous.

¹⁰ Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use M4 (R3), www.ich.org

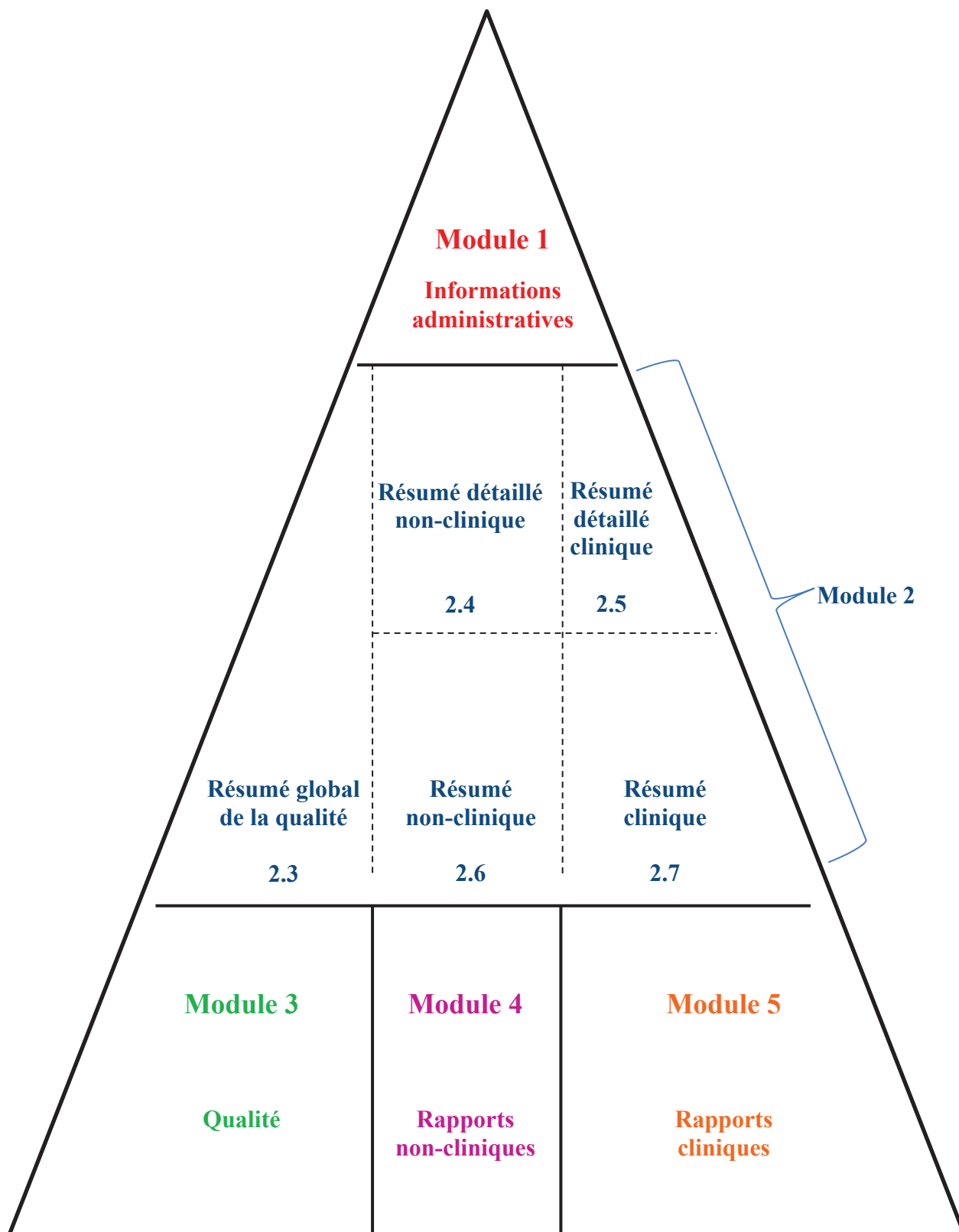


Figure 1 : Structure du format CTD¹¹

¹¹ Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use M4 (R3), www.ich.org

Ces 5 Modules doivent être présentés en respectant strictement la présentation, le contenu et le système de numérotation, défini également dans le Volume 2B de l'avis aux demandeurs relatif à la présentation et au format du dossier d'AMM.

Le module 1 est spécifique à chaque pays tandis que les modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à tous les pays.

a) Module 1

Il contient l'information administrative et celle relative à la prescription. Ce module 1 ne fait pas partie du CTD harmonisé car il est spécifique à chaque pays.

Dans cette partie du dossier, on retrouvera notamment :

- une lettre de couverture (le modèle est présenté en Annexe 2),
- un formulaire de demande (une copie est présentée en Annexe 3),
- l'information Produit (RCP, notice, étiquetage et maquettes),
- l'information sur les experts Qualité, Clinique et Non-clinique (déclarations signées accompagnées d'une description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles),
- exigences spécifiques liées au statut de la demande,
- évaluation du risque environnemental,
- un Résumé du Système de Pharmacovigilance (SPS) du demandeur,
- un Plan de Gestion de Risque (PGR).

Un RCP est un document de quelques pages synthétisant les caractéristiques du médicament telles que la dénomination, la composition, la forme pharmaceutique, les indications thérapeutiques, la posologie, les contre-indications, les interactions, les effets

indésirables, les propriétés pharmacologiques ainsi que les données pharmaceutiques. Le nom du titulaire ainsi que le numéro d'AMM sont également présents. La notice destinée au patient présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible. L'étiquetage est un document qui présente les informations minimales à faire figurer sur l'emballage extérieur et le conditionnement primaire. Un modèle de RCP, notice et étiquetage applicable en Europe est présenté en Annexe 4.

La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation. Elle repose sur l'enregistrement et l'évaluation des effets indésirables notifiés par les professionnels de santé, les patients et les industriels. Toute entreprise exploitant un médicament doit mettre en place un service de pharmacovigilance et doit disposer d'un système de pharmacovigilance.

Le tableau ci-dessous présente l'arborescence en détail du module 1 selon le CTD :

Tableau 1 : arborescence du module 1 selon le CTD

Numérotation de la section	Titre
1.0	LETTRÉ DE COUVERTURE
1.1	TABLE DES MATIÈRES
1.2	FORMULAIRE DE DEMANDE
1.3	INFORMATION PRODUIT
1.3.1	Résumés des Caractéristiques du produit, étiquetage et notice
1.3.2	Maquettes
1.3.3	Echantillons
1.3.4	Résumés des caractéristiques du produit déjà approuvés dans les États membres
1.4	INFORMATIONS CONCERNANT LES EXPERTS
1.4.1	Qualité
1.4.2	Non-clinique
1.4.3	Clinique
1.5	EXIGENCES SPECIFIQUES POUR DIFFÉRENTS TYPES DE DEMANDES
1.6	EVALUATION DU RISQUE POUR L'ENVIRONNEMENT
1.6.1	Organisme non génétiquement modifié

1.6.2	Organisme génétiquement modifié
1.7	INFORMATIONS RELATIVES A L'EXCLUSIVITE COMMERCIALE DU MEDICAMENT ORPHELIN
1.7.1	Similarité
1.7.2	Exclusivité commerciale
1.8	INFORMATIONS RELATIVES A LA PHARMACOVIGILANCE
1.8.1	Système de pharmacovigilance
1.8.2	Plan de gestion de risque
1.9	Informations relatives aux essais cliniques
Données additionnelles	

b) Module 2

Le Module 2, commun à chaque région, a pour objet de résumer les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données non-cliniques et cliniques des Modules 3, 4 et 5. L'organisation de ces résumés est décrite dans les lignes directrices ICH M4Q, M4S and M4E. Cette partie du dossier doit être préparée par des experts Qualité, Clinique et Non-clinique, possédant des qualifications techniques ou professionnelles adéquates. L'expert pharmaceutique doit être un pharmacien doté d'une expérience pratique suffisante dans la recherche et le développement ou dans la fabrication ou dans les contrôles physiques, chimiques, physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques. L'expert clinicien doit être un médecin doté d'une expérience pratique clinique et statistique suffisante. Enfin l'expert toxicologue et pharmacologue doivent être qualifiés dans ces matières avec une expérience pratique suffisante. Ces personnes sont tenues de procéder à une évaluation critique de la qualité du médicament et des essais réalisés sur l'animal et sur l'homme et de mettre en évidence toutes les données pertinentes pour l'évaluation.

Le module 2 se présente sous la forme de 7 sections :

- Table des matières
- Introduction
- Quality Overall Summary (ou Résumé Global de la Qualité)
- Nonclinical Overview (ou Résumé détaillé non-clinique)
- Clinical Overview (ou Résumé détaillé clinique)
- Nonclinical Written and Tabulated Summaries (ou Résumé non-clinique)
- Clinical Summary (ou Résumé clinique)

Le Quality Overall Summary (QOS) ou Résumé global de la qualité en section 2.3 passe en revue l'information relative aux données chimiques, pharmaceutiques et biologiques présentées dans le Module 3. Il suit la même présentation que celle du Module 3 et il ne doit en aucun cas contenir des informations ou justifications qui ne seraient pas présentes dans le Module 3 ou dans une autre section du dossier. Il doit permettre à l'évaluateur Qualité d'avoir une vue d'ensemble sur le Module 3. Il doit mettre en évidence les paramètres et les points critiques relatifs aux aspects de la qualité et fournir une justification des écarts si les lignes directrices ne sont pas suivies. Le QOS d'un médicament contenant une substance active chimique ne doit pas dépasser 40 pages, à l'exclusion des tableaux et figures. La substance active et le produit fini seront présentés dans deux rubriques différentes : la substance active en section 2.3.S et le produit fini en section 2.3.P, comme dans le Module 3. On retrouvera principalement dans la section 2.3.S : le nom du fabricant de la substance active, une brève description du procédé de fabrication ainsi que les contrôles associés, un résumé sur les spécifications de la substance active ainsi que les procédures analytiques et leurs validations associées, une brève description des standards de référence utilisés et du conditionnement de la substance active et un résumé des études de stabilité. La section 2.3.P sera organisée de façon très proche, on retrouvera principalement : une brève description de la composition du produit fini, un résumé sur le développement pharmaceutique, le nom du fabricant du produit

fini, une brève description du procédé de fabrication ainsi que les contrôles associés, un résumé des spécifications du produit fini ainsi que les procédures analytiques et leurs validations associées, une brève description des standards de référence, du conditionnement primaire du produit fini et un résumé des études de stabilité.

Le Nonclinical Overview ou Résumé détaillé non-clinique en section 2.4 est une évaluation critique de l'information préclinique du dossier. Il ne doit pas excéder 30 pages. Toute déviation des lignes directrices concernant la conduite des études précliniques doit être justifiée. Cette section doit présenter une discussion et une justification de la stratégie des études précliniques, une évaluation des études ayant permis d'établir un profil pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique du médicament. Les résultats de ces études précliniques doivent permettre de définir les caractéristiques du médicament et contribuer à démontrer la sécurité du médicament dans l'usage clinique revendiqué chez l'homme.

Le Clinical Overview ou Résumé détaillé clinique en section 2.5 est une analyse critique de l'information figurant dans le résumé clinique en section 2.7 et les études cliniques présentées dans le Module 5 du dossier. Il doit décrire la démarche par rapport au développement clinique, évaluer la qualité du design et la performance des études cliniques, donner un bref résumé des observations cliniques issues de ces études (Pharmacologie clinique, Efficacité, Sécurité) y compris les limites de ces études. Il doit également fournir une évaluation du rapport bénéfices/risques sur la base des résultats des études. Il est exigé une interprétation de la façon dont les observations relatives à l'efficacité et à la sécurité justifient la posologie proposée et les indications visées ainsi qu'une évaluation de la façon dont le résumé des caractéristiques du médicament est rédigé de façon à optimiser les bénéfices et gérer les risques. Ce document ne doit pas dépasser 30 pages en général.

Le Nonclinical Summary ou Résumé non-clinique en section 2.6 est organisé sous forme de résumés factuels et tableaux récapitulatifs présentant les résultats des études de pharmacologie, pharmacocinétique et toxicologie réalisées chez l'animal. Il est recommandé de ne pas dépasser 100-150 pages pour cette section.

Le Clinical Summary ou Résumé clinique en section 2.7 présente un résumé factuel détaillé de l'information clinique incluse dans le Module 5. Ce résumé comporte les résultats de toutes les études biopharmaceutiques, des études cliniques de pharmacologie et des études cliniques d'efficacité et de sécurité. Il est exigé un résumé de chaque étude.

Le tableau ci-dessous présente l'arborescence en détail du module 2 :

Tableau 2 : arborescence du module 2 selon le CTD

Numérotation de la section	Titre
2.1	TABLE DES MATIERES (MODULES 2, 3, 4 ET 5)
2.2	INTRODUCTION
2.3	RESUME GLOBAL DE LA QUALITE
2.4	RESUME DETAILLE NON-CLINIQUE
2.5	RESUME DETAILLE CLINIQUE
2.6	RESUME NON-CLINIQUE
2.6.1	Résumé écrit de pharmacologie
2.6.2	Tableau récapitulatif de pharmacologie
2.6.3	Résumé écrit de pharmacocinétique
2.6.4	Tableau récapitulatif de pharmacocinétique
2.6.5	Résumé écrit de toxicologie
2.6.6	Tableau récapitulatif de toxicologie
2.7	RESUME CLINIQUE
2.7.1	Résumé des études biopharmaceutiques et méthodes analytiques associées
2.7.2	Résumé des études de pharmacologie clinique
2.7.3	Résumé de l'efficacité clinique
2.7.4	Résumé de la sécurité clinique
2.7.5	Résumé des différentes études

c) Module 3

Le Module 3, commun à chaque région, est la partie Qualité du dossier qui sépare en deux sections différentes les informations relatives à la substance active (3.2.S) et le produit fini associé (3.2.P). Ces deux sections sont organisées de façon très proche.

On retrouvera dans la section 3.2.S relative à la substance active les informations suivantes :

- Informations générales (nomenclature, structure, propriétés générales)
- Fabrication (nom du fabricant, procédé de fabrication et contrôles en cours, contrôles des matières, des étapes critiques et des produits intermédiaires, validation du procédé de fabrication et développement pharmaceutique)
- Caractérisation (élucidation de la structure et impuretés)
- Contrôle de la substance active (spécifications utilisées pour le contrôle de routine et leur justification, méthodes analytiques et leur validation et résultats des contrôles réalisés sur différents lots)
- Substances de référence
- Conditionnement de la substance active
- Stabilité (types d'études réalisées, protocoles utilisés, description et validation des méthodes analytiques utilisées, résultats des études sous forme de tableaux, conclusions concernant la stabilité, protocole de stabilité post autorisation et engagement de stabilité si nécessaire)

On retrouvera dans la section 3.2.P relative au produit fini les informations suivantes :

- Description et composition du produit fini

- Développement pharmaceutique (justification du choix des constituants du produit fini, de la formulation, du procédé de fabrication, du conditionnement, des attributs de la qualité microbiologique et de la compatibilité)
- Fabrication (nom du ou des fabricant(s), composition, procédé de fabrication et contrôles en cours, contrôles des étapes critiques et validation du procédé)
- Contrôle des excipients (spécifications et leur justification, méthodes analytiques et leur validation)
- Contrôle du produit fini (spécifications et leur justification, méthodes analytiques et leur validation, résultats des analyses de différents lots et caractérisation des impuretés)
- Substances de référence
- Conditionnement du produit fini
- Stabilité (types d'études réalisées, protocoles utilisés, résultats des études, conclusions concernant la stabilité, protocole de stabilité post autorisation et engagement de stabilité si nécessaire)

Le tableau ci-dessous présente l'arborescence en détail du module 3 :

Tableau 3 : arborescence du module 3 selon le CTD

Numérotation de la section	Titre
3.1	TABLE DES MATIERES DU MODULE 3
3.2	CORPS DE DONNEES
3.2.S	SUBSTANCE ACTIVE
3.2.S.1	Informations générales
3.2.S.1.1	Nomenclature
3.2.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	Propriétés générales
3.2.S.2	FABRICATION
3.2.S.2.1	Fabricant(s)
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours
3.2.S.2.3	Contrôle des matières

3.2.S.2.4	Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires
3.2.S.2.5	Validation et/ou évaluation de procédé
3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication
3.2.S.3	CARACTERISATION
3.2.S.3.1	Élucidation de la structure et d'autres caractéristiques
3.2.S.3.2	Impuretés
3.2.S.4	CONTROLE DE LA SUBSTANCE ACTIVE
3.2.S.4.1	Spécification
3.2.S.4.2	Procédures analytiques
3.2.S.4.3	Validation des procédures analytiques
3.2.S.4.4	Analyse des lots
3.2.S.4.5	Justification de la spécification
3.2.S.5	NORMES OU SUBSTANCES DE REFERENCE
3.2.S.6	SYSTEME DE FERMETURE DU CONDITIONNEMENT
3.2.S.7	STABILITE
3.2.P	PRODUIT FINI
3.2.P.1	DESCRIPTION ET COMPOSITION DU PRODUIT FINI
3.2.P.2	DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE
3.2.P.3	FABRICATION
3.2.P.3.1	Fabricant
3.2.P.3.2	Composition
3.2.P.3.3	Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations
3.2.P.3.4	Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires
3.2.P.3.5	Validation et/ou évaluation de procédé
3.2.P.4	CONTROLE DES EXCIPIENTS
3.2.P.4.1	Spécification
3.2.P.4.2	Procédures analytiques
3.2.P.4.3	Validation des procédures analytiques
3.2.P.4.4	Justifications des spécifications
3.2.P.4.5	Excipients d'origine humaine ou animale
3.2.P.4.6	Excipients nouveaux
3.2.P.5	CONTROLE DU PRODUIT FINI
3.2.P.5.1	Spécifications
3.2.P.5.2	Procédures analytiques
3.2.P.5.3	Validation des procédures analytiques
3.2.P.5.4	Analyse de lots
3.2.P.5.5	Caractérisation des impuretés
3.2.P.5.6	Justification des spécifications
3.2.P.6	NORMES OU SUBSTANCES DE REFERENCE

3.2.P.7	SYSTEME DE FERMETURE DU CONDITIONNEMENT
3.2.P.8	STABILITE
3.2.A	ANNEXES
3.2.A.1	Installations et équipements
3.2.A.2	Évaluation des agents adventices au regard de la sécurité
3.2.A.3	Excipients
3.2.R	INFORMATIONS COMMUNAUTAIRES SUPPLEMENTAIRES
3.3	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

d) Module 4

Le Module 4, commun à chaque région, contient les informations non-cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal, sous forme de rapports d'études relatives à la pharmacologie, la pharmacocinétique et à la toxicité.

Le tableau ci-dessous présente l'arborescence en détail du module 4 :

Tableau 4 : arborescence du module 4 selon le CTD

Numérotation de la section	Titre
4.1	TABLE DES MATIERES DU MODULE 4
4.2	RAPPORTS D'ETUDES
4.2.1	PHARMACOLOGIE
4.2.1.1	Pharmacodynamie primaire
4.2.1.2	Pharmacodynamie primaire
4.2.1.3	Pharmacologie de sécurité
4.2.1.4	Interactions pharmacodynamiques
4.2.2	PHARMACOCINETIQUE
4.2.2.1	Méthodes analytiques et rapports de validation
4.2.2.2	Absorption
4.2.2.3	Distribution
4.2.2.4	Métabolisme
4.2.2.5	Excrétion
4.2.2.6	Interactions pharmacocinétiques
4.2.2.7	Autres études pharmacocinétiques
4.2.3	TOXICITE
4.2.3.1	Toxicité par administration simple
4.2.3.2	Toxicité par administration réitérée
4.2.3.3	Génotoxicité

4.2.3.4	Carcinogénicité
4.2.3.5	Toxicité dans la reproduction et le développement
4.2.3.6	Tolérance locale
4.2.3.7	Autres études de toxicité
4.3	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

e) Module 5

Le Module 5, commun à chaque région, contient les informations cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'homme. On y retrouvera principalement les rapports des études cliniques (concernant les études biopharmaceutiques, de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et les études cliniques d'efficacité et de sécurité) ainsi que les données post-commercialisation de pharmacovigilance.

Le tableau ci-dessous présente l'arborescence en détail du module 5 :

Tableau 5 : arborescence du module 5 selon le CTD

Numérotation de la section	Titre
5.1	TABLE DES MATIERES DU MODULE 5
5.2	LISTE DE TOUTES LES ETUDES CLINIQUES SOUS FORME DE TABLEAUX
5.3	RAPPORTS D'ETUDES CLINIQUES
5.3.1	Rapports d'études biopharmaceutiques
5.3.2	Rapports d'études en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains
5.3.3	Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme
5.3.4	Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme
5.3.5	Rapports d'études d'efficacité et de sécurité
5.3.6	Rapports sur l'expérience après mise sur le marché
5.3.7	Formulaire de déclaration des cas et liste des patients (lorsque soumis)
5.4	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

II. CONTENU DU DOSSIER D'AMM EN EUROPE

A. CONTENU DU DOSSIER AU SENS DE LA DIRECTIVE 2001/83/CE¹²

1) Contenu : principes et exigences fondamentaux

L'annexe I de la Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 définit les renseignements et les documents à joindre au sein du dossier de demande d'AMM.

Toutes les procédures et méthodes utilisées pour la fabrication et le contrôle de la substance active et du produit fini doivent être suffisamment détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles réalisés à la demande de l'autorité compétente. Toutes les procédures d'analyse correspondent à l'état d'avancement du progrès scientifiques du moment et sont des procédures validées. Les résultats des études de validation sont fournis.

Toute information relative à l'évaluation du médicament est jointe à la demande, qu'elle soit favorable ou défavorable au produit.

La Pharmacopée Européenne, ouvrage officiel opposable publié par le Conseil de l'Europe¹³, regroupe les substances actives autorisées en Europe pour la fabrication des médicaments. La Pharmacopée définit les critères de pureté des substances actives ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) ainsi que les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle. La Pharmacopée est constituée de différentes monographies. Chaque monographie est un ensemble de spécifications qui définissent les caractéristiques qualitatives et quantitatives d'une substance

¹² Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, modifiée par la Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003, par la Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003, par la Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par la Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par le Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 et par la Directive 2008/29/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 2008, eur-lex.europa.eu

¹³ www.edqm.eu

en vue d'assurer une qualité optimale compatible avec les exigences de santé publique. La Pharmacopée est régulièrement mise à jour.

Toutes les monographies, y compris les monographies générales, et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne sont applicables à l'ensemble des Etats membres. Les monographies de la Pharmacopée européenne sont applicables à toutes les substances, préparations et formes pharmaceutiques y figurant. S'agissant d'autres substances, chaque Etat membre peut exiger le respect de sa propre pharmacopée. Dans le cas de procédures d'essai incluses dans la Pharmacopée européenne, leur description dans le dossier d'AMM est remplacée par la référence détaillée appropriée à la ou aux monographies et au chapitre général ou aux chapitres généraux.

Lorsqu'une matière inscrite à la Pharmacopée européenne ou à la pharmacopée d'un Etat membre a été préparée suivant une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite.

Lorsque des matières de départ, des substances actives ou des excipients ne sont décrits ni dans la Pharmacopée européenne ni dans la Pharmacopée d'un Etat membre, la référence à une monographie d'une Pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée. Dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie accompagnée, si nécessaire de la validation des procédures analytiques contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction.

Enfin si la substance active n'est pas décrite dans une Pharmacopée, le demandeur établit lui-même une monographie « maison » en s'inspirant des tests généraux de la Pharmacopée Européenne et il faudra fournir toutes les méthodes de contrôle validées.

B. DONNEES SUPPORTIVES RELATIVES AUX LIGNES DIRECTRICES SCIENTIFIQUES¹⁴

En Europe, lorsque le demandeur prépare le dossier d'AMM, en plus de respecter la présentation relative au format CTD, il doit prendre en compte aussi les lignes directrices et les notes explicatives scientifiques relative à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain adoptées par le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) en consultation avec les autorités compétentes des Etats Membres et publiées par l'EMA. A l'inverse de la Pharmacopée Européenne, ces lignes directrices ne sont pas obligatoires mais il est fortement conseillé de les respecter. Toute déviation devra être justifiée.

Il faut noter également qu'il est de l'intérêt du demandeur et des autorités de santé d'éviter au maximum les variations de dossier qui sont inutiles, de ce fait, il est pertinent d'appliquer la règle du « nécessaire et suffisant » lors de la rédaction du dossier, c'est-à-dire d'éviter de fournir des descriptions inutilement trop détaillées.

Dans cette section, nous nous focaliserons sur le Module 3 relatif à la Qualité.

1) La substance active

a) Généralités^{15,16,17}

¹⁴ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, modifiée par la Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003, par la Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003, par la Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par la Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par le Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 et par la Directive 2008/29/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 2008, eur-lex.europa.eu

¹⁵ Substances pour usage pharmaceutique, monographie 2034 de la Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition Strasbourg, France : Conseil de l'Europe, 2014, online.edqm.eu

¹⁶ « Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier », CHMP/QWP/927/97 Rev1 corr EMEA/CVMP/1069/02, www.ema.europa.eu

¹⁷ « Guideline on Active Substance Master File Procedure », CHMP/QWP/227/02 Rev3/corr EMEA/CVMP/134/02 Rev 3/corr, www.ema.europa.eu

La substance active correspond au composé du médicament qui possède l'effet thérapeutique. Elle est définie par la monographie « Substances pour usage pharmaceutique » (04/2013 : 2034) dans la Pharmacopée Européenne¹⁸. Les substances pour usage pharmaceutique sont des substances organiques ou inorganiques. Elles peuvent être obtenues à partir de sources naturelles ou produites par extraction à partir de matières premières, par fermentation ou par synthèse. Elles sont produites par des procédés conçus pour assurer une qualité reproductible et satisfaisante aux exigences des monographies ou de spécifications approuvées. Les substances actives doivent être produites selon les bonnes pratiques de fabrication.

Les substances actives peuvent être classées en 3 catégories :

- Nouvelle substance active
- Substance active existante non décrite dans la Pharmacopée européenne ou dans la Pharmacopée d'un Etat membre
- Substance active existante décrite dans la Pharmacopée européenne ou dans la Pharmacopée d'un Etat membre

Il convient de noter que chaque substance active du produit fini sera documentée dans une section 3.2.S spécifique au sein du module 3 du dossier d'AMM. En fonction de la catégorie de la substance active, les données exigées en section 3.2.S du dossier d'AMM seront généralement exposées selon une des 3 options décrites ci-dessous :

➤ *Substance active dont le fabricant est détenteur d'un Certificat de conformité à la monographie de la Pharmacopée Européenne ou Certificat of suitability to the monograph of the European Pharmacopoeia (CEP)*

¹⁸ Substance pour usage pharmaceutique, monographie 2034 de la Pharmacopée Européenne 8ème édition Strasbourg, France : Conseil de l'Europe, 2014, online6.edqm.eu

Un CEP est un certificat délivré au fabricant de substance active par l'EDQM (Direction Européenne de la Qualité des Médicaments) pour une durée de 5 ans. Il a pour but de démontrer que la qualité d'une substance active est convenablement contrôlée par la monographie correspondante de la Pharmacopée européenne. Un exemple de CEP est présenté en annexe 4.

Un CEP est constitué de quelques pages seulement avec en annexes les méthodes d'analyse complémentaires si nécessaire (cas des méthodes qui ne seraient pas décrites dans la Pharmacopée Européenne, telles que la méthode de contrôle des solvants résiduels). Il mentionne également quels sont les solvants résiduels contrôlés et les critères d'acceptation.

Le CEP doit faire référence à l'AMM concernée, c'est-à-dire au nom du demandeur du dossier d'AMM, au nom du médicament et au numéro d'AMM.

Sur la base de l'exemple ci-dessous, sa codification s'explique de la façon suivante :

R1 - CEP – 1996 – 058 – Rev 03

R1 = Nombre de renouvellements quinquennaux

1996 = Date de dépôt

058 = Numéro du CEP

Rev 03 = Nombre de variations

Il doit être renouvelé 6 mois avant son expiration. Après le premier renouvellement, le CEP est valide pour une durée illimitée (sous réserve d'une mise à jour régulière par le titulaire).

La procédure CEP peut être appliquée pour toute substance pour laquelle une monographie a été adoptée par la Pharmacopée Européenne (substances organiques ou inorganiques, de synthèse ou d'extraction, les substances produites par fermentation et les

produits avec risques d'encéphalopathie spongiforme). Elle n'est pas applicable pour les protéines, les produits extraits de tissus humains, les vaccins, les produits sanguins et les préparations.

En vue d'obtenir un CEP, le fabricant de la substance active soumet à l'EDQM un dossier de certification contenant :

- Un formulaire de demande,
- Une copie du QOS,
- Une copie du dossier du fabricant de la substance active (sous forme d'une partie 3.2.S du module 3 du CTD),
- Des échantillons pour toute nouvelle demande de CEP,
- Un rapport d'expert.

L'évaluation du dossier dure environ 4 à 5 mois et est conduite par deux évaluateurs au moins (avec possibilité d'ajouter un rapporteur toxicologue) A l'issue de cette évaluation ils notifient leur décision.

Lors d'une demande d'AMM pour un médicament composé d'une substance active possédant un CEP, le demandeur doit inclure dans le dossier d'AMM :

- une copie du CEP le plus récent (en section 3.2.R et en annexe 5.10 du formulaire de demande),
- une attestation du fabricant déclarant qu'aucune modification significative n'est intervenue dans la méthode de synthèse depuis l'obtention de la version la plus récente du CEP et stipulant qu'il s'engage à informer le demandeur en cas de modification du procédé de fabrication ou des spécifications (en annexe 5.11 du formulaire de demande),

- un engagement sur le risque d'encéphalopathie spongiforme (en annexe 5.12 du formulaire de nouvelle demande si le CEP ne mentionne pas déjà cette information),
- les résultats d'analyse de différents lots en accord avec la monographie de la Pharmacopée Européenne et incluant tout test supplémentaire mentionné dans le CEP (en section 3.2.S.4.4),
- la déclaration BPF (en annexe 5.22 du formulaire de nouvelle demande).

Et en remplacement de toutes les autres données exigées habituellement dans la section 3.2.S du format CTD, le demandeur fera uniquement référence au CEP. Le demandeur n'a pas accès à la partie 3.2.S du fabricant de substance active, qui a été soumise à l'EDQM en vue d'obtenir le CEP. Le demandeur dispose uniquement du CEP.

Tout changement administratif ou technique doit être notifié par le fabricant de substance active au secrétariat des certifications de l'EDQM afin que le dossier soit réévalué et le CEP mis à jour. Si la monographie à laquelle le CEP se réfère fait l'objet d'une révision par la commission de la Pharmacopée Européenne, le fabricant doit se mettre en accord avec les nouvelles données.

Une période de re-contrôle est définie comme la période durant laquelle la substance active est réputée être conforme à ses spécifications et peut donc être utilisée dans la fabrication du produit fini à condition que celle-ci ait été conservée selon les conditions de stockage appropriées. Au-delà de cette période, le lot de substance active doit être contrôlé immédiatement avant la production afin de s'assurer qu'elle est toujours conforme à ses spécifications. Le lot de substance active pourra être utilisé aussi longtemps qu'elle reste conforme aux spécifications. Il est à noter qu'un CEP ne mentionne pas nécessairement cette période de re-contrôle, celle-ci n'est pas une condition à l'obtention du CEP, si celui-ci n'en

mentionne pas, cela signifie que le fabricant de substance active n'a pas soumis ces études de stabilité à l'EDQM.

➤ Substance active dont le fabricant est détenteur d'un Dossier Permanent de la Substance Active (DPSA) ou Active Substance Master File (ASMF)

Ce document, détenu par le fabricant de substance active, a pour objectif de protéger le savoir-faire du fabricant tout en permettant d'établir l'entière responsabilité du demandeur de l'AMM vis-à-vis de la qualité et du contrôle qualité de la substance active et du produit fini. Un ASMF doit contenir les informations scientifiques relatives à la substance active telles qu'indiquées dans la section 3.2.S du format CTD.

Un ASMF est divisé en deux parties :

- La partie ouverte :
 - contient les informations jugées non confidentielles,
 - doit être suffisante pour permettre au demandeur de l'AMM d'assurer la qualité de la substance active,
 - ne peut être communiquée à un tiers sans le consentement écrit du titulaire de l'ASMF,
 - est reprise par le demandeur dans la section 3.2.S du dossier de demande d'AMM.

- La partie fermée :
 - contient les informations jugées confidentielles non transmises au demandeur,
 - présente des informations détaillées sur chaque étape de fabrication,
 - inclut les contrôles qualité en cours de fabrication.

Les autorités compétentes ont accès aux informations complètes (partie ouverte et fermée) afin de s'assurer que la qualité de la substance est contrôlée de manière adéquate et reste conforme aux spécifications proposées par le demandeur. L'ASMF doit également contenir une table des matières, un résumé de la partie ouverte et un résumé de la partie fermée (ce sont les QOS).

La procédure ASMF peut être utilisée pour les nouvelles substances actives, les substances actives existantes (non décrites à la Pharmacopée Européenne ou dans une autre Pharmacopée) et les substances actives existantes (décrites à la Pharmacopée Européenne ou dans une autre Pharmacopée).

Un fabricant de substance active soumettra un ASMF (partie ouverte et fermée) à une Autorité compétente uniquement lorsqu'un fabricant de produit fini (composé de cette substance active), en tant que demandeur, déposera un dossier de demande d'AMM auprès de cette Autorité Compétente. Un ASMF est soumis uniquement en support d'une demande d'AMM ou d'une variation du dossier d'AMM. La soumission de l'ASMF doit donc être effectuée en même temps que le dépôt du dossier d'AMM à l'autorité compétente.

Plus précisément, le titulaire de l'ASMF dépose auprès des autorités compétentes :

- la partie ouverte et la partie fermée de l'ASMF,
- une lettre d'accès à l'ASMF,
- une lettre d'accompagnement (explicitant le lien avec le dossier de demande d'AMM),
- le QOS,
- l'engagement du fabricant de la substance active sur le risque d'encéphalopathie spongiforme,
- leur déclaration BPF.

En plus, le titulaire de l'ASMF doit fournir au demandeur d'AMM :

- la dernière version de la partie ouverte,
- le QOS de la partie ouverte,
- la lettre d'accès à l'ASMF.

Et le demandeur d'AMM fournit à son dossier de demande d'AMM :

- la dernière version de la partie ouverte de l'ASMF (en section 3.2.S et 3.3),
- le QOS de la partie ouverte (en section 2.3.S),
- la lettre d'accès à l'ASMF avec le numéro de l'ASMF (en annexe 5.10 du formulaire de nouvelle demande),
- une attestation du fabricant de la substance active déclarant qu'il s'engage à informer le demandeur en cas de modification du procédé de fabrication ou des spécifications (en annexe 5.11 du formulaire de demande)
- l'engagement sur le risque d'encéphalopathie spongiforme (en annexe 5.12 du formulaire de nouvelle demande),
- la déclaration BPF (en annexe 5.22 du formulaire de nouvelle demande).

Dans le cas d'un ASMF pour une substance active qui serait inscrite à la Pharmacopée Européenne et si les impuretés présentes dans l'ASMF sont les mêmes que celles de la Pharmacopée Européenne mais que les méthodes de contrôle sont différentes, il faudra démontrer l'équivalence des 2 méthodes. Si certaines impuretés décrites dans l'ASMF ne sont pas inscrites à la monographie de la Pharmacopée Européenne, il faudra fournir les méthodes de contrôle. Enfin dans le cas d'un ASMF avec une substance active qui ne serait pas inscrite à la Pharmacopée Européenne, il faudra fournir toutes les méthodes de contrôle.

Si le fabricant de substance active détient un CEP en plus d'un ASMF pour la même substance active, le demandeur ne pourra pas se référer simultanément à l'ASMF et au CEP sauf sur demande des autorités compétentes pour compléter des informations insuffisantes d'un CEP.

Si la même substance active est utilisée dans différents produits dans un ou plusieurs états membres, le titulaire de l'ASMF doit fournir des documents strictement identiques pour chaque dossier. Le titulaire de l'ASMF doit mettre à jour le contenu en fonction des modifications du procédé de fabrication. C'est de la responsabilité du titulaire de l'ASMF d'informer les titulaires d'AMM et les autorités compétentes de tout changement, qui sera par la suite déclaré par le demandeur aux autorités par le biais de dossier de variation du dossier d'AMM initial.

L'existence d'une partie fermée dans l'ASMF peut susciter certains inconvénients par rapport au CEP pour le demandeur. A titre d'exemple, lors d'une variation de changement de fabricant de substance active pour un médicament, l'agence Française (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ou ANSM) a émis un refus au demandeur parce que le fabricant de substance active n'avait pas envoyé dans les délais impartis leurs réponses aux questions de l'ANSM relatives à la partie fermée de l'ASMF. Les questions relatives à la partie fermée générées par l'Autorité compétente ne sont pas communiquées au demandeur mais uniquement au fabricant de la substance active. Le demandeur ne peut donc compter que sur la bonne volonté du fabricant de la substance active pour y répondre. Dans le cas de l'ANSM, la partie fermée d'un ASMF est évaluée dans une salle fermée à clef, où il n'y a ni ordinateur ni téléphone.

➤ Substance active dont le fabricant est détenteur d'une documentation scientifique

Il arrive que le fabricant de substance active ne possède ni CEP, ni ASMF, dans ce cas il faut fournir une partie dite « scientifique » qui doit présenter les données de chimie, le procédé de synthèse, les contrôles qualité durant la fabrication et la validation du procédé. Toutes ces informations doivent être présentées selon le format CTD en section 3.2.S.

Contrairement à un ASMF ou un CEP, une partie scientifique risque de générer plus de questions de la part des Autorités compétentes pour l'industriel car celle-ci peut parfois être plus détaillée qu'un ASMF ou à l'inverse être trop pauvre en informations.

Le tableau 6 présenté à la page suivante met en évidence les principaux avantages et inconvénients de l'ASMF et du CEP.

Tableau 6 : Comparaison ASMF/CEP

	ASMF	CEP
<i>Lieu de dépôt</i>	Chaque autorité compétente nationale ou EMA selon la procédure d'enregistrement.	Direction Européenne de la Qualité des Médicaments (EDQM)
<i>Avantages pour le demandeur d'AMM</i>	Informations très complètes sur la substance active.	Dossier technique de la substance active déjà évalué => gain de temps sur l'évaluation du dossier d'AMM. Gain de temps en préparation du dossier d'AMM (section 3.2.S faisant uniquement référence au CEP).
<i>Inconvénients pour le demandeur d'AMM</i>	Nécessité d'un rapport d'expert (QOS partie ouverte). Risque de questions => évaluation plus longue du dossier d'AMM. Qualité de la partie fermée non maîtrisée.	Perte du contenu scientifique sur la substance active (description du procédé de fabrication, origine des impuretés...) Applicable uniquement aux substances actives inscrites à la Pharmacopée Européenne.

Il est à noter qu'en annexe 5.22 du formulaire de demande, il sera demandé de fournir une déclaration de la personne qualifiée du demandeur stipulant que la substance active est fabriquée conformément selon les principes des BPF. Cette déclaration doit mentionner la date de l'audit du demandeur ayant permis d'établir cette déclaration et il faudra fournir une déclaration pour chaque substance active présente dans le médicament.

En plus de cette annexe 5.22 établissant la conformité aux BPF du fabricant de la substance active par le demandeur, il faut fournir en annexe 5.9 les certificats BPF relatifs au site de fabrication de la substance active et au site de fabrication du produit fini, établis par l'Autorité compétente du pays concerné par le site de fabrication (par exemple : l'ANSM pour les sites de fabrication localisés en France).

b) Les spécifications^{19,20}

Le dossier d'AMM doit définir le niveau de qualité exigé pour la substance active. Pour cela, il doit établir les spécifications, c'est-à-dire une liste de tests avec les méthodes analytiques et les critères d'acceptation associés pour lesquels la substance active doit être conforme. Ces spécifications définissent un « standard de qualité ». Les spécifications de la substance active seront présentées sous forme de tableau en section 3.2.S.4.1 du Module 3 et justifiées en section 3.2.S.4.5.

Elles correspondent à minima aux contrôles exigés par la Pharmacopée en vigueur ainsi que ceux éventuellement déclarés dans le CEP (solvants, impuretés) qui sont fabricant-dépendant. Il est généralement demandé par les autorités de distinguer dans le dossier d'AMM les contrôles effectués par le fabricant de la substance active de ceux effectués par le fabricant du produit fini à réception de la substance active. Ces spécifications doivent être en

¹⁹ « Note for guidance specifications : test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products : chemical substances », CPMP/ICH/367/96, www.ema.europa.eu

²⁰ Quality of medicines questions and answers : Part 2 – Reduced testing on starting materials, www.ema.europa.eu

principe identiques. Cependant, le titulaire d'AMM n'est pas dans l'obligation d'accepter des tests redondants, des limites resserrées inutilement ou des méthodes d'analyse obsolètes. De plus, le fabricant de produit fini peut être amené à ajouter certains tests, à titre d'exemple, dans le cas d'une solution injectable stérile, le fabricant de produit fini effectuera le test des endotoxines sur la substance active à réception, de façon à s'assurer que sa matière première est suffisamment « propre » d'un point de vue microbiologique. De plus les contrôles effectués par le fabricant du produit fini à réception de la substance active sont couverts par les Bonnes Pratiques de Fabrication²¹ et doivent être justifiés sur la base d'une évaluation des risques et sur la base des données historiques soutenues par l'audit fournisseur. Par conséquent le tableau des spécifications de la substance active relatives au fabricant du produit fini figurant dans le dossier d'AMM ne doit pas mentionner une notion de contrôle réduit ou délégué. Cette notion de délégation de contrôle peut être regardée lors d'une inspection mais ne doit pas faire l'objet d'une évaluation dans le cadre d'un dossier d'AMM.

On peut noter également que les critères d'acceptation des spécifications pour la substance active seront les mêmes tout au long de la durée de re-contrôle.

c) Les impuretés^{22,23}

Au sens de la Pharmacopée, une impureté dans une substance active pour usage pharmaceutique est défini comme un composant autre que l'entité chimique défini comme étant la substance. Les informations sur les impuretés sont incluses dans la section 3.2.S.3.2.

²¹ Eudralex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) guidelines, ec.europa.eu

²² Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique, monographie 5.10 de la Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition Strasbourg, France : Conseil de l'Europe, 2014, online.edqm.eu

²³ « Note for guidance on impurities testing : impurities in new drug substances », CHMP/ICH/2737/99, www.ema.europa.eu

Les impuretés sont classées en 3 catégories :

- Impuretés organiques
- Impuretés inorganiques
- Solvants résiduels

Les impuretés organiques peuvent être générées durant le procédé de fabrication de la substance active ou durant le stockage de la substance active. Ce sont essentiellement des matières de départ, des sous-produits, des intermédiaires, des produits de dégradation de la substance active, des réactifs, des ligands et des catalyseurs.

Les impuretés inorganiques peuvent résulter du procédé de fabrication. Ce sont essentiellement des réactifs, des ligands, des catalyseurs, des métaux lourds ou résidus métalliques et des sels inorganiques. Concernant les catalyseurs et réactifs métalliques (métaux tels que le Plomb, le Cuivre, le Fer...), des critères d'acceptation sont définis dans la ligne directrice « Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents »²⁴.

Les solvants résiduels sont traités dans la ligne directrice ICH Q3C (R5) « Guideline for residual solvents »²⁵.

Une impureté est dite « identifiée » lorsque la caractérisation structurale a été réalisée. A l'inverse, une impureté « non identifiée » est une impureté dont la caractérisation structurale n'a pas été réalisée et est définie uniquement par des propriétés analytiques d'ordre qualitatif (rétention relative par exemple).

²⁴ « Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents », EMEA/CHMP/SWP/4446/2000, www.ema.europa.eu

²⁵ « Guideline Q3C (R5) on impurities : guideline for residual solvents », EMA/CHMP/ICH/82260/2006, www.ema.europa.eu

Une impureté est dite « spécifiée » lorsqu'elle est individuellement citée et limitée par un critère d'acceptation spécifique dans une monographie et peut être identifiée ou non. A l'inverse, une impureté non spécifiée est limitée par un critère d'acceptation global et non individuellement citée avec un critère d'acceptation spécifique.

Les autres impuretés décelables sont des impuretés de structure définie dont on sait qu'elles sont détectées par les essais de la monographie mais ne sont normalement pas présentes au-delà du seuil d'identification. Elles font partie des impuretés non spécifiées et sont limitées par un critère d'acceptation global dans les monographies.

En règle générale, les monographies des substances actives comportent généralement un essai intitulé « Substances apparentées » qui couvrent principalement les impuretés organiques pertinentes. La rubrique « Impuretés » donne la liste des impuretés (avec structure et dénomination chimique dans la mesure du possible), généralement organiques, dont on sait qu'elles sont détectées par les essais prescrits dans la monographie. Cette rubrique n'est pas nécessairement exhaustive et définit les impuretés spécifiées et parfois les autres impuretés décelables.

Si d'autres impuretés sont présentes dans une substance active, il incombe à l'utilisateur de la substance active, en fonction de la teneur et de la nature de ces impuretés ainsi que de la dose journalière maximale et du seuil d'identification/qualification approprié, de déterminer si leur identification/qualification est ou non requise aux termes de la monographie Générale 2034 « Substances pour usage pharmaceutique »²⁶.

Les dispositions décrites dans la monographie de la substance active de la Pharmacopée Européenne (si elle existe), dans la monographie générale 2034 ainsi que dans la monographie

²⁶ Substance pour usage pharmaceutique, monographie 2034 de la Pharmacopée Européenne 8ème édition Strasbourg, France : Conseil de l'Europe, 2014, online6.edqm.eu

générale 5.10 « Contrôle des impuretés des substances pour usage pharmaceutique »²⁷ doivent s'appliquer au contrôle des impuretés dans la substance active. En règle générale, les monographies spécifiques des substances actives fixent les critères d'acceptation des impuretés et la monographie générale (2034) définit les exigences relatives à la qualification, l'identification et la déclaration des impuretés organiques présentes dans les substances actives.

Les impuretés organiques doivent être déclarées, identifiées et qualifiées selon les indications du tableau 7 présenté ci-après et mentionné dans la monographie 2034. Ces indications sont également reprises dans la note explicative « Note for guidance on impurities testing : impurities in new drug substances »²⁸. Les seuils mentionnés dans le tableau ci-dessous ne s'appliquent pas aux excipients, aux produits biologiques ou biotechnologiques, aux oligonucléotides, aux produits radiopharmaceutiques, aux produits de fermentation, aux produits à base de plante et aux produits bruts d'origine animale ou végétale.

Tableau 7 : Déclaration, identification et qualification des impuretés organiques dans la substance active

Dose maximale quotidienne en Substance active	Seuil de déclaration	Seuil d'identification	Seuil de qualification
≤ 2 g/j	>0,05%	>0,10 % ou 1,0 mg/j (le + bas des deux)	>0,15 % ou 1,0 mg/j (le + bas des deux)
> 2g/j	>0,03%	>0,05%	>0,05%

²⁷ Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique, monographie 5.10 de la Pharmacopée Européenne 8ème édition Strasbourg, France : Conseil de l'Europe, 2014, online6.edqm.eu

²⁸ « Note for guidance on impurities testing : impurities in new drug substances », CHMP/ICH/2737/99, www.ema.europa.eu

Le seuil de déclaration est la limite au-delà de laquelle une impureté doit être reportée. Le seuil d'identification est la limite au-delà de laquelle une impureté doit être identifiée. Le seuil de qualification est la limite au-delà de laquelle il y a lieu de qualifier une impureté. La qualification d'une impureté est le processus d'acquisition et d'évaluation des données établissant l'innocuité biologique d'une impureté spécifique à la teneur spécifiée.

La note explicative « Note for guidance on impurities testing : impurities in new drug substances »²⁹ définit un arbre de décision pour l'identification et la qualification des impuretés qui excèdent les critères d'acceptation. Cet arbre est présenté en annexe 6. Il suggère en premier lieu d'essayer d'abaisser les taux des impuretés aux critères d'acceptation avant de recourir à des études de toxicité et génotoxicité qui sont lourdes à mettre en œuvre.

La méthode analytique pour la détection et la quantification des impuretés doit être adaptée et validée. La validation des méthodes analytiques est décrite dans la note explicative scientifique « Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology »³⁰, présentée dans la section Spécification du produit fini en page 66 de ce document.

La limite de quantification de la méthode doit être inférieure ou égale au seuil de report, valeur au-delà de laquelle l'impureté doit être déclarée. Les valeurs des impuretés reportées en section 3.2.S.4.4 et 3.2.S.7 doivent être chiffrées (2 chiffres significatifs soit 0,13% si $\leq 1,0\%$ ou 1,3% si $\geq 1,0\%$).

Les impuretés reportées dans les spécifications en section 3.2.S.4.1 seront les impuretés retrouvées dans les lots fabriqués selon le procédé commercial. L'inclusion ou l'exclusion des

²⁹ « Note for guidance on impurities testing : impurities in new drug substances », CHMP/ICH/2737/99, www.ema.europa.eu

³⁰ « Note for guidance on validation of analytical procedures : text and methodology », CPMP/ICH/381/95, www.ema.europa.eu

impuretés dans les spécifications sera justifiée en section 3.2.S.4.5. Généralement, les impuretés seront présentées de cette façon dans les spécifications de la substance active :

- Impuretés organiques :
 - Chaque impureté spécifiée, identifiée
 - Chaque impureté spécifiée, non identifiée
 - Toute impureté non spécifiée avec un critère d'acceptation \leq seuil d'identification
 - Total des impuretés
- Impuretés inorganiques
- Solvants résiduels

d) Les données de stabilité

Le but des études de stabilité est de mettre en évidence l'évolution de la qualité de la substance active sous l'influence de différents facteurs tels que la température, l'humidité et la lumière afin d'établir une durée de re-contrôle et des conditions de conservation. Les études de stabilité seront effectuées sur un conditionnement représentatif du conditionnement industriel. La note explicative scientifique « Stability testing of new drug substances and products »³¹ définit les études de stabilité demandées dans le cadre d'une demande d'AMM en Europe pour toute nouvelle substance active ou le produit fini associé. La ligne directrice « Guideline on stability testing : stability testing of existing active substances and related finished products »³² définit les études de stabilité demandées dans le cadre d'une demande d'AMM en Europe pour toute substance active connue et le produit fini associé. Une substance active connue est une substance présente dans un produit fini qui a déjà fait l'objet

³¹ « Guideline on stability testing: stability testing of new drug substances and drug products », CPMP/ICH/2736/99, www.ema.europa.eu

³² « Guideline on stability testing : stability testing of existing active substances and related finished products », CPMP/QWP/122/02, rev 1 corr, www.ema.europa.eu

d'une première AMM dans la Communauté Européenne. Les conditions ICH (conditions de conservation et temps de prélèvement) décrites dans ces lignes directrices doivent être toutes respectées pour revendiquer être conforme à ICH.

Concernant les exigences en termes d'études de stabilité liées à la substance active, l'approche est la suivante. Pour une substance active non décrite dans une monographie de Pharmacopée officielle (Pharmacopée Européenne ou Pharmacopée d'un état membre), des études de stabilité selon ICH doivent être versées dans le dossier d'AMM en section 3.2.S.7. Pour une substance active décrite dans une monographie de Pharmacopée officielle, qui couvre les produits de dégradation pour lesquels des limites sont définies mais pour laquelle une période de re-contrôle ne serait pas définie, deux options sont envisageables :

- Soit le demandeur ne soumet pas de résultats de stabilité mais s'engage à contrôler la substance active avant chaque fabrication du produit fini selon la monographie de la Pharmacopée.
- Soit le demandeur fournit les résultats des études de stabilité effectuées par le fabricant de substance active ou à défaut il entreprend lui-même des études de stabilité sur la substance active afin de définir une période re-contrôle.

Enfin dans le cas d'une substance active décrite dans une monographie de Pharmacopée officielle, qui couvre les produits de dégradation pour lesquels des limites sont définies et pour laquelle une période de re-contrôle est définie dans le CEP, aucune donnée de stabilité n'est à verser en section 3.2.S.7 du dossier d'AMM.

Les études de stabilité d'une substance active connue, c'est-à-dire déjà autorisée au sein de la Communauté Européenne, à verser lors de la soumission du dossier d'AMM sont les suivantes :

Etude	Condition de stockage	Temps minimum couvert par les données à la soumission du dossier d'AMM
Long terme	25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH ou 30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH	6 mois (option a ou b)
Intermédiaire*	30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH	6 mois
Accéléré	40°C ± 2°C / 75% RH ± 5% RH	6 mois

* Si un changement significatif (résultat non conforme aux spécifications) se produit à 6 mois en conditions accélérées, il faut procéder à une étude supplémentaire, dite en conditions intermédiaires. En revanche si 30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH est définie comme la condition long terme, il n'y aura pas de condition intermédiaire à définir.

Nombre de lot/étude	Conditionnement	Spécifications	Temps de prélèvement
2 lots à l'échelle industrielle (option a) au minimum <u>Ou</u> 3 lots à l'échelle pilote (option b) au minimum	Conditionnement identique à celui destiné à l'usage commercial	Suivre les caractéristiques qui sont susceptibles de changer durant le stockage et d'impacter la qualité, la sécurité et/ou l'efficacité : attribut physique, chimique, biologique et microbiologique.	Long terme : 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 mois Intermédiaire : 0, 6, 9, 12 mois Accéléré : 0, 3, 6 mois

En cas de substance active conservée à froid :

Etude	Condition de stockage	Temps minimum couvert par les données à la soumission du dossier d'AMM
Long terme	5°C ± 3°C	6 mois
Accéléré	25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH	6 mois

En cas de substance active conservée au congélateur :

Etude	Condition de stockage	Temps minimum couvert par les données à la soumission du dossier d'AMM
Long terme	-20°C ± 5°C	6 mois
Accélééré	5°C ± 3°C ou 25°C ± 2°C	Sur 1 lot pour couvrir le transport

Les études de stabilité d'une nouvelle substance active à verser lors de la soumission du dossier d'AMM sont les suivantes :

Etude	Condition de stockage	Temps minimum couvert par les données à la soumission du dossier d'AMM
Long terme	25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH ou 30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH	12 mois
Intermédiaire*	30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH	6 mois
Accélééré	40°C ± 2°C / 75% RH ± 5% RH	6 mois

* Si un changement significatif (résultat non conforme aux spécifications) se produit à 6 mois en conditions accélérées, il faut procéder à une étude supplémentaire, dite en conditions intermédiaires. En revanche si 30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH est définie comme la condition long terme, il n'y aura pas de condition intermédiaire à définir.

Nombre de lot/étude	Conditionnement	Spécifications	Fréquence de contrôle
3 lots à l'échelle pilote au minimum	Conditionnement identique à celui destiné à l'usage commercial	Suivre les caractéristiques qui sont susceptibles de changer durant le stockage et d'impacter la qualité, la sécurité et/ou l'efficacité : attribut physique, chimique, biologique et microbiologique.	Long terme : 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 mois Intermédiaire : 0, 6, 9, 12 mois Accélééré : 0, 3, 6 mois

En cas de substance active conservée à froid :

Etude	Condition de stockage	Temps minimum couvert par les données à la soumission du dossier d'AMM
Long terme	5°C ± 3°C	12 mois
Accéléré	25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH	6 mois

En cas de substance active conservée au congélateur :

Etude	Condition de stockage	Temps minimum couvert par les données à la soumission du dossier d'AMM
Long terme	-20°C ± 5°C	12 mois
Accéléré	5°C ± 3°C ou 25°C ± 2°C	Sur 1 lot pour couvrir le transport

Les types d'études réalisées, les protocoles utilisés ainsi que les numéros des lots testés, la taille de chaque lot, le fabricant et les dates de fabrication doivent être rappelés dans la section 3.2.S.7.1. Les résultats détaillés des études de stabilité y compris les études de dégradation forcée sur chaque lot doivent être présentés dans un format approprié tel que des tableaux, graphiques ou narrations, en section 3.2.S.7.3. Les méthodes analytiques ainsi que leur validation doivent être intégrées en section 3.2.S.4.2 et 3.2.S.4.3.

Si le dossier d'AMM contient des données de stabilité long terme sur au moins 3 lots de taille industrielle couvrant la période de re-contrôle proposée, un engagement post-AMM n'est pas nécessaire. A l'inverse, si les études de stabilité sur 3 lots de taille industrielle ne sont pas terminées, il faut fournir un engagement à les poursuivre jusqu'à la période de re-contrôle proposée et si les études de stabilité ont été conduites sur moins de 3 lots industriels,

un engagement doit être joint au dossier afin de s'engager à mettre d'autres lots industriels en stabilité jusqu'à la période de re-contrôle proposée de sorte à avoir au moins 3 lots industriels de substance active. Dans ce cas, le protocole de stabilité relatif à cet engagement devra être le même que celui effectué sur les premiers lots. Le protocole et l'engagement doivent être fournis en section 3.2.S.7.2.

L'objectif de ces études de stabilité est d'établir une période de re-contrôle qui sera applicable pour tous les futurs lots de substance active qui seront fabriqués selon le même procédé de fabrication. Si les données de stabilités montrent une très faible variabilité inter lots ainsi qu'une très faible dégradation, la période de re-contrôle proposée dans le dossier sera acceptable. De plus, il est possible d'extrapoler les résultats de stabilité afin d'étendre la période de re-contrôle. La ligne directrice « Guideline on stability testing : stability testing of existing active substances and related finished products »³³ définit un arbre de décision relatif à l'extrapolation des périodes de re-contrôle pour les substances actives et les produit finis. A titre d'exemple, lors de la soumission d'un dossier d'AMM dans lequel la substance active serait démontrée stable durant 6 mois en conditions accélérées et 12 mois en conditions long terme, il serait possible de revendiquer une période de re-contrôle de 24 mois. Dans ce cas précis, il est possible de doubler la période de re-contrôle à condition de ne pas ajouter plus de 12 mois à la période couverte par les résultats des études de stabilité long terme. En règle générale, une période de re-contrôle d'une substance active n'excèdera jamais 5 ans et il convient de noter également que les Autorités ne proposeront jamais une période de re-contrôle, c'est au demandeur de proposer une période, qui sera soit acceptée soit refusée.

2) *Le produit fini*

a) Le développement pharmaceutique

³³ « Guideline on stability testing : stability testing of existing active substances and related finished products », CPMP/QWP/122/02, rev 1 corr, www.ema.europa.eu

L'objectif du développement pharmaceutique est de concevoir un produit de qualité dont le procédé de fabrication puisse assurer la performance attendue du produit fini. Les informations et les connaissances acquises lors du développement permettront de définir les spécifications du produit fini et les contrôles de fabrication. Le développement pharmaceutique est défini dans la note explicative scientifique « Note for guidance on pharmaceutical development »³⁴ et est présenté en section 3.2.P.2 du module 3 du dossier d'AMM.

Les propriétés physico-chimiques et biologiques de la substance active qui sont susceptibles d'influencer la performance du produit fini et sa fabrication doivent être identifiées et discutées. A titre d'exemples, les propriétés suivantes peuvent être examinées : la solubilité, la teneur en eau, la taille des particules, le pH, la sensibilité à l'oxygène et la chaleur. Les résultats de ces études peuvent permettre de justifier les spécifications de la substance active en section 3.2.S.4.5 mais peuvent aussi influencer le choix du procédé de fabrication et le choix de la formulation.

La compatibilité de la substance active avec les excipients doit être étudiée.

Les excipients choisis, leur concentration, les caractéristiques qui peuvent influencer la performance du produit fini doivent être étudiés. La compatibilité des excipients entre eux doit être vérifiée.

En prenant en considération l'usage attendu du produit fini ainsi que la voie d'administration, un résumé sur le développement de la formule et de ces attributs critiques doit être décrit.

³⁴ « Note for guidance on pharmaceutical development », EMEA/CHMP/167068/2004-ICH, www.ema.europa.eu

Le surdosage, s'il est utilisé lors de la fabrication du produit fini, doit être justifié d'un point de vue sécurité et efficacité du produit fini.

Cette section doit aussi décrire les paramètres critiques du procédé de fabrication du produit fini qui devront être contrôlés. A titre d'exemple, la méthode de stérilisation des produits injectables doit être décrite et son choix justifié. La monographie de la Pharmacopée Européenne «Méthodes de préparation des produits stériles» (5.01.01) recommande la stérilisation du contenant final (stérilisation terminale). Si l'industriel choisit de ne pas utiliser la stérilisation terminale, une justification est attendue selon l'arbre de décision de sélection des méthodes de stérilisation, annexé à la ligne directrice relative au développement pharmaceutique³⁵.

Le choix du conditionnement primaire sera discuté et la possibilité d'une protection contre la lumière ou l'humidité sera étudiée si nécessaire. Les données collectées durant le développement doivent être présentées pour justifier le choix du matériau de conditionnement du produit fini du point de vue de sa stabilité, de son intégrité, de sa compatibilité, de sa méthode d'administration et de son éventuelle stérilisation. La photostabilité du matériau est à discuter et il faut vérifier que des produits de dégradation éventuels suite à la photo-oxydation du matériau plastique ne sont pas susceptibles de migrer dans la préparation pharmaceutique ou d'en altérer la stabilité.

b) Le procédé de fabrication du produit fini

Les médicaments à usage humain sur le marché européen doivent être produits selon les règles relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) établies dans la Directive

³⁵ « Decision trees for the selection of sterilisation methods », CPMP/QWP/054/98 corr, www.ema.europa.eu

91/356/CEE amendée par la Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003³⁶, publiés par la Commission Européenne dans La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, Volume 4.

Certains éléments des BPF et de l'assurance qualité ne doivent pas nécessairement être décrits dans le dossier d'AMM, à titre d'exemple, la qualification du personnel et les procédures de nettoyage du matériel. En général, le dossier d'AMM doit décrire uniquement les éléments d'assurance qualité qui sont spécifiques au médicament. Cette partie est décrite notamment dans la note explicative scientifique « Note for guidance on manufacture of the finished dosage form³⁷ ».

Le nom, l'adresse et la responsabilité de chaque site impliqué dans la fabrication et le contrôle du médicament doivent être mentionnés en section 3.2.P.1. Il sera d'ailleurs demandé d'identifier le site responsable de la libération des lots sur le marché.

Le procédé de fabrication doit être décrit dans le dossier en section 3.2.P.3.3. Il est d'usage de le présenter dans un premier temps sous forme d'un organigramme, détaillant les différentes étapes du procédé, les matériaux utilisés ainsi que les contrôles en cours, comme l'illustre l'exemple ci-dessous :

³⁶ Directive 2003/95/CEE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain, ec.europa.eu

³⁷ « Note for guidance on manufacture of the finished dosage form », CPMP/QWP/486/95, www.ema.europa.eu

CHRONOLOGIE DES OPERATIONS	ETAPES	CONTROLES EN COURS (IPC)
<p>Excipient(s) Substance active(s)</p> <p>Opération n°0</p> <p>Opération n°1</p> <p><i>Classe C</i></p> <p>Conditionnement primaire</p> <p>Lavage</p> <p>Opération n°2</p> <p><i>Classe A</i></p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>	<p>IPC(s) de l'étape 0</p> <p>IPC(s) de l'étape 1</p> <p>IPC (s) de l'étape 2</p> <p>IPC(s) de l'étape 3</p>

Figure 2 : Exemple d'organigramme du procédé de fabrication

Ensuite s'en suit une description narrative listant chaque étape, incluant le conditionnement. Cette description doit mentionner pour chaque étape les contrôles en cours à effectuer ainsi que les limites correspondantes. Les contrôles en cours (ou IPC pour In-Process Control) doivent aussi figurer sur l'organigramme et sont rappelés en section 3.2.P.3.4.

La taille de lot industrielle du produit fini ainsi que la formule pour chaque taille de lot doivent être décrits dans le dossier d'AMM en section 3.2.P.3.2 ainsi que tous les ingrédients utilisés dans la fabrication y compris ceux qui sont retirés durant le procédé, comme les solvants. Pour rappel, un lot est défini selon les BPF comme une quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fini, fabriquée en une opération ou en une série d'opérations, de sorte qu'elle puisse être considérée comme homogène. Une taille de lot industrielle est la taille utilisée en routine durant la fabrication du produit fini destiné à la vente, celle-ci est définie par l'industriel.

Concernant les médicaments injectables, le choix de la méthode de stérilisation sera justifié au sein de la section 3.2.P.2 relative au développement pharmaceutique et la méthode sera précisée dans la section 3.2.P.3.3 relative au procédé de fabrication. Pour toutes les méthodes de stérilisation, il est demandé de définir les contrôles en cours ainsi que leurs limites. Toutes les méthodes de stérilisation doivent être effectuées selon les instructions de la Pharmacopée Européenne.

Ce procédé de fabrication doit être validé, c'est-à-dire que le demandeur doit démontrer que le procédé est reproductible, qu'il est capable d'engendrer un produit fini avec la qualité requise à chaque fabrication. La validation du procédé est décrite dans la note

explicative scientifique « Note for guidance on process validation³⁸ ». La validation du procédé de fabrication du produit fini sera présente en section 3.2.P.3.5 du module 3 et doit être effectuée sur 3 lots consécutifs de taille industrielle. Les données de validation du procédé de fabrication sur les lots de taille industrielle ne sont pas toujours disponibles lors de la soumission du dossier de demande d'AMM, dans ce cas, le demandeur devra fournir dans le dossier de demande d'AMM un protocole de validation complémentaire qui s'appliquera aux 3 prochains lots industriels consécutifs. Les résultats de ce rapport de validation pourront être consultés ultérieurement par les Autorités Compétentes et devront être communiqués en cas de non-conformité. Le protocole de validation doit contenir au minimum les informations suivantes :

- Brève description du procédé avec un résumé des étapes critiques ou des paramètres critiques à suivre lors de la validation
- Spécifications du produit fini à libération
- Références des méthodes analytiques
- Plan d'échantillonnage
- Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats

En revanche, la note explicative scientifique « Annex II To note for guidance on process validation non standard processes³⁹ » précise certains cas où il peut être considéré comme nécessaire de fournir les données de validation sur des lots industriels lors de la soumission du dossier de demande d'AMM, notamment dans les cas suivants :

- méthodes de stérilisation considérées comme non standard et le remplissage aseptique,

³⁸ « Note for guidance on process validation », CPMP/QWP/848/96 EMEA/CVMP/598/99, www.ema.europa.eu

³⁹ « Annex II to note for guidance on process validation CHMP/QWP/848/99 and EMEA/CVMP/598/99 non standard processes », CPMP/QWP/2054/03 EMEA/CVMP/395/03, www.ema.europa.eu

- procédés complexes (par exemple la lyophilisation),
- introduction de nouvelles technologies dans un procédé standard,
- lorsque les données des lots pilotes ne sont pas prédictives des données à l'échelle industrielle,
- formes pharmaceutiques spécifiques (par exemple la suspension, l'émulsion ou inhalateur de poudre sèche).

Ces données de validation doivent être présentées pour chaque site de production du produit fini déclaré dans le dossier d'AMM.

c) Les spécifications

Le dossier d'AMM doit définir le niveau de qualité exigé pour le produit fini en vue de sa commercialisation. Pour cela, il doit établir les spécifications, c'est-à-dire une liste de tests avec les méthodes analytiques et les critères d'acceptation associés pour lesquels le produit fini doit être conforme, à libération et à péremption. Chaque lot de produit fini libéré doit être conforme à ces spécifications. De même, chaque lot mis en stabilité doit être conforme à ces spécifications. Elles définissent un « standard de qualité ». Elles sont généralement définies suite à l'expérience acquise durant le développement pharmaceutique. Il est recommandé de suivre la note explicative « Note for guidance specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances »⁴⁰. Elles seront présentées en section 3.2.P.5.1 (spécifications à libération) et en section 3.2.P.8.1 (spécifications à péremption). En Europe, les critères d'acceptation à libération et à péremption peuvent être différents. En revanche, cette possibilité s'applique uniquement aux produits finis et non aux substances actives.

⁴⁰ « Note for guidance specifications : test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products : chemical substances », CPMP/ICH/367/96, www.ema.europa.eu

Il est à noter également la possibilité de définir dans les spécifications des contrôles périodiques qui ne sont pas conduits sur chaque lot. Dans ce cas, le demandeur doit identifier ces contrôles et justifier la fréquence proposée.

Prenons comme exemple les préparations à diluer pour perfusion, qui sont des solutions stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution, décrites dans la monographie 0520 de la Pharmacopée Européenne⁴¹. Elles sont diluées au volume prescrit avec un liquide spécifié, avant l'administration. Après dilution, elles satisfont aux exigences spécifiées pour les préparations injectables ou pour les préparations pour perfusion. Les préparations pour perfusion ne sont pas additionnées de conservateur antimicrobien et sont limpides et pratiquement exemptes de particules. Le volume de préparation pour perfusion contenu dans le récipient est suffisant pour permettre le prélèvement et l'administration de la dose nominale par une technique normale (selon la monographie 2.9.17). Les spécifications définies en section 3.2.P.5.1 du dossier d'AMM dans ce cas peuvent être les suivantes :

- *Description/Caractères* : vérifier la couleur de la solution et tout changement doit être investigué
- *Identification de la substance active* : test spécifique, sinon pratiquer 2 identifications combinées
- *Volume extractible*
- *pH*
- *Contamination particulière* : ce test est exigé par la monographie 0520 relative aux préparations parentérales de la Pharmacopée Européenne
- *Particules visibles*

⁴¹ Préparations parentérales, monographie 0520 de la Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition Strasbourg, France : Conseil de l'Europe, 2014, online.edqm.eu

- *Osmolarité*
- *Dosage de la substance active (95-105%)* : la méthode de dosage doit être spécifique et indicative de la stabilité
- *Stérilité* : cet essai est exigé par la monographie 0520 relative aux préparations parentérales de la Pharmacopée Européenne
- *Endotoxines bactériennes* : cet essai est exigé par la monographie 0520 relative aux préparations parentérales de la Pharmacopée Européenne
- *Substances extractibles* : lorsque les études du développement pharmaceutique ainsi que les études de stabilité ont démontrées que les quantités d'impuretés relarguées par le conditionnement primaire étaient acceptables, il est possible de ne pas inclure ce test dans les spécifications.
- *Impuretés* : évaluer les impuretés organiques, inorganiques et les solvants résiduels

Les spécifications du produit fini doivent être justifiées en section 3.2.P.5.6.

A l'exception des méthodes décrites à la Pharmacopée Européenne, toutes les méthodes analytiques doivent être validées, y compris celles relatives à la microbiologie (par exemple la méthode relative aux endotoxines). La validation d'une méthode analytique doit démontrer qu'elle correspond à l'usage pour laquelle elle est prévue. La validation des méthodes analytiques est présentée dans la note explicative scientifique «Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology»⁴². En fonction du type de test, les critères à valider peuvent être différents. Le tableau ci-dessous illustre les critères à valider :

⁴² « Note for guidance on validation of analytical procedures : text and methodology », CPMP/ICH/381/95, www.ema.europa.eu

Tableau 8 : Critères de validation

Type de tests Critères	Dosage	Impuretés Quantitatif	Identification
Spécificité Sélectivité	▲	▲	▲
Intervalle de mesure	▲	▲	
Linéarité	▲	▲	
Justesse (exactitude)	▲	▲	
Fidélité Répétabilité	▲	▲	
Fidélité intermédiaire	▲	▲	
Limite de détection		▲	
Limite de quantification		▲	
Robustesse	▲	▲	

La sélectivité consiste à doser un analyte particulier dans un mélange complexe. La méthode est dite « spécifique » si elle produit une réponse uniquement pour l'analyte d'intérêt. La linéarité est la capacité de la méthode à obtenir des résultats directement proportionnels à la concentration en substance présente dans l'échantillon. L'exactitude d'une méthode exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur de référence et le résultat d'essai. La fidélité d'une méthode exprime l'étroitesse de l'accord entre une série de mesures obtenue à partir de plusieurs prises d'essai d'un même échantillon homogène dans les conditions prescrites. La robustesse est la capacité d'une méthode à ne pas être affectée par des petites modifications de ses paramètres.

d) Les impuretés

La note explicative “Note for guidance on impurities in new drug products”⁴³ explique que les impuretés suivies dans le produit fini sont uniquement les produits de dégradation de la substance active, les solvants résiduels et les impuretés résultant de la réaction de la substance active avec un excipient ou le conditionnement primaire. Les impuretés de synthèse de la substance active ne se recherchent pas dans le produit fini, à moins que cette impureté soit aussi une impureté de dégradation de la substance active. Les contaminants extérieurs, les impuretés des excipients dans le produit fini et les impuretés extraites du conditionnement sont exclues de cette note explicative. Les informations relatives aux produits de dégradation seront incluses dans la section 3.2.P.5.5.

La méthode analytique de détection et de quantification des impuretés doit être adaptée et validée, la limite de report doit être supérieure à la limite de quantification de la méthode. La validation des méthodes analytiques est décrite dans la note explicative scientifique «Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology»⁴⁴, présentée dans la section Spécification du produit fini en page 63 de ce document.

Les spécifications du produit fini en section 3.2.P.5.1 (à libération) et en section 3.2.P.8.1 (à péremption) doivent lister les produits de dégradation observés durant le procédé de fabrication et les études de stabilité du produit fini. Le choix des produits de dégradation retenus sera justifié en section 3.2.P.5.6. Les produits de dégradation retenus dans les spécifications seront généralement présentés de cette façon :

- Chaque produit de dégradation spécifié et identifié
- Chaque produit de dégradation spécifié et non identifié

⁴³ « Note for guidance on impurities in new drug products », CPMP/ICH/2738/99, www.ema.europa.eu

⁴⁴ « Note for guidance on validation of analytical procedures : text and methodology », CPMP/ICH/381/95

- Tout produit de dégradation non spécifié dont le critère d'acceptation sera inférieur ou égal à la limite d'identification
- Total des produits de dégradation

Les produits de dégradation seront déclarés, identifiés et qualifiés selon les seuils définis dans la note explicative "Note for guidance on impurities in new drug products"⁴⁵. Ces seuils sont présentés dans le tableau 8 ci-dessous :

Tableau 9 : Seuils de report, d'identification et de qualification des produits de dégradation dans le produit fini

Dose maximale quotidienne	Seuil de déclaration
≤ 1 g	0.1 %
> 1g	0.05 %
Dose maximale quotidienne	Seuil d'identification
< 1 mg	1 % ou 5 µg (le plus faible)
1 mg – 10 mg	0.5 % ou 20 µg (le plus faible)
> 10 mg – 2 g	0.2 % ou 2 mg (le plus faible)
> 2 g	0.10 %
Dose maximale quotidienne	Seuil de qualification
< 10 mg	1.0 % ou 50 µg (le plus faible)
10 mg – 100 mg	0.5 % ou 200 µg (le plus faible)
> 100 mg – 2 g	0.2 % ou 3 mg (le plus faible)

⁴⁵ « Note for guidance on impurities in new drug products », CPMP/ICH/2738/99, www.ema.europa.eu

> 2 g	0.15 %
-------	--------

Cette même note explicative définit également un arbre de décision pour l'identification et la qualification des produits de dégradation qui excèdent les critères d'acceptation. Cet arbre est présenté en annexe 7. Il suggère en premier lieu d'essayer d'abaisser les taux des produits de dégradation aux critères d'acceptation avant de recourir à des études de toxicité et génotoxicité qui sont lourdes à mettre en œuvre.

e) Les données de stabilité

Le but des études de stabilité est de mettre en évidence l'évolution de la qualité du produit fini sous l'influence de différents facteurs tels que la température, l'humidité et la lumière afin d'établir une durée de conservation et des conditions de conservation. Les études de stabilité seront effectuées sur un conditionnement représentatif du conditionnement industriel.

La note explicative scientifique « Stability testing of new drug substances and products »⁴⁶ définit les études de stabilité demandées dans le cadre d'une demande d'AMM en Europe pour toute nouvelle substance active et le produit fini associé. La ligne directrice « Guideline on stability testing : stability testing of existing active substances and related finished products »⁴⁷ définit les études de stabilité demandées dans le cadre d'une demande d'AMM en Europe pour toute substance active connue et le produit fini associé. Une substance active connue est une substance présente dans un produit fini qui a déjà fait l'objet

⁴⁶ « Guideline on stability testing : stability testing of new drug substances and drug products », CPMP/ICH/2736/99, www.ema.europa.eu

⁴⁷ « Guideline on stability testing : stability testing of existing active substances and related finished products », CPMP/QWP/122/02 rev 1 corr, www.ema.europa.eu

d'une première AMM dans la Communauté Européenne. Les conditions ICH (conditions de conservation et temps de prélèvement) décrites dans ces lignes directrices doivent être toutes respectées pour revendiquer être conforme à ICH.

Le design des études de stabilité du produit fini sont basées sur la connaissance du comportement et des propriétés de la substance active, sur les études de stabilité de la substance active et sur les connaissances du produit fini. Si nécessaire, il convient de mener une étude de photostabilité sur au moins un lot de produit fini, afin de démontrer que l'exposition à la lumière ne provoque pas de changement inacceptable. Les études de stabilité du produit fini seront versées en section 3.2.P.8. Il est conseillé d'utiliser différents lots de substance active pour effectuer les études de stabilités sur le produit fini.

Les études de stabilité du produit fini avec une substance active connue à verser lors de la soumission du dossier d'AMM sont les suivantes :

Etude	Condition de stockage	Temps minimum couvert par les données à la soumission du dossier d'AMM
Long terme**	25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH ou 30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH	6 mois (option a) 12 mois (option b)
Intermédiaire*	30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH	6 mois
Accéléré	40°C ± 2°C / 75% RH ± 5% RH	6 mois

* Si un changement significatif (baisse du titre de 5% ou résultat non conforme aux spécifications) se produit à 6 mois en conditions accélérées, il faut procéder à une étude supplémentaire, dite en conditions intermédiaires. En revanche si 30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH est définie comme la condition long terme, il n'y aura pas de condition intermédiaire à définir.

** C'est au demandeur de décider si la condition long terme est réalisée à 25°C ou 30°C.

En règle générale, le demandeur va opter pour des conditions long terme à 30°C s'il souhaite enregistrer son produit dans les pays d'Export (par exemple le Moyen-Orient) ou si le demandeur sait d'ores et déjà que son produit sera stable à 30°C.

Nombre de lot/étude	Conditionnement	Spécifications	Fréquence de contrôle
2 lots à l'échelle pilote (option a lorsque la substance active est stable) Ou 3 lots dont 2 à l'échelle pilote (option b lorsque la substance active est réputée instable)	Conditionnement pour le stockage et la distribution	Suivre les caractéristiques qui sont susceptibles de changer durant le stockage et d'impacter la qualité, la sécurité et/ou l'efficacité : attribut physique, chimique, biologique et microbiologique	Long terme : 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 mois Intermédiaire : 0, 6, 9, 12 mois Accélééré : 0, 3, 6 mois

Les études de stabilité du produit fini avec une nouvelle substance active à verser lors de la soumission du dossier d'AMM sont les suivantes :

Etude	Condition de stockage	Temps minimum couvert par les données à la soumission du dossier d'AMM
Long terme**	25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH ou 30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH	12 mois
Intermédiaire*	30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH	6 mois
Accélééré	40°C ± 2°C / 75% RH ± 5% RH	6 mois

* Si un changement significatif (baisse du titre ou résultat non conforme aux spécifications) se produit à 6 mois en conditions accélérées, il faut procéder à une étude supplémentaire, dite en conditions intermédiaires. En revanche si 30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH est définie comme la condition long terme, il n'y aura pas de condition intermédiaire à définir.

** C'est au demandeur de décider si la condition long terme est réalisée à 25°C ou 30°C.

Nombre de lot/étude	Conditionnement	Spécifications	Fréquence de contrôle
3 lots dont 2 au minimum à l'échelle pilote Si possible avec différents lots de substance active	Conditionnement pour le stockage et la distribution	Suivre les caractéristiques qui sont susceptibles de changer durant le stockage et d'impacter la qualité, la sécurité et/ou	Long terme : 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 mois Intermédiaire : 0, 6, 9, 12 mois Accélééré : 0, 3, 6 mois

		l'efficacité : attribut physique, chimique, biologique et microbiologique	
--	--	---	--

En cas de produit fini conservé à froid :

Etude	Condition de stockage	Temps minimum couvert par les données à la soumission du dossier d'AMM
Long terme	5°C ± 3°C	12 mois
Accélééré	25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH	6 mois

En cas de produit fini conservé au congélateur :

Etude	Condition de stockage	Temps minimum couvert par les données à la soumission du dossier d'AMM
Long terme	-20°C ± 5°C	12 mois
Accélééré	5°C ± 3°C ou 25°C ± 2°C	Sur 1 lot pour couvrir le transport

Si le produit fini est conditionné dans un contenant imperméable (comme le verre), l'humidité n'aura pas d'influence sur la stabilité. A l'inverse, si le produit fini est conditionné dans un contenant semi-perméable (comme le plastique), il y a un risque de perte en eau donc le produit fini sera conservé en condition d'humidité relative plus faible au cours des études de stabilité. Le tableau ci-dessous illustre les conditions de conservation à appliquer lors des études de stabilité pour un contenant semi-perméable :

Etude	Condition de stockage	Temps minimum couvert par les données à la soumission du dossier d'AMM
Long terme**	25°C ± 2°C / 40% RH ± 5% RH ou 30°C ± 2°C / 35% RH ± 5%	12 mois

	RH	
Intermédiaire*	30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH	6 mois
Accéléré	40°C ± 2°C / 25% RH	6 mois

* Si un changement significatif (baisse du titre ou résultat non conforme aux spécifications) se produit à 6 mois en conditions accélérées, il faut procéder à une étude supplémentaire, dite en conditions intermédiaires. En revanche si 30°C ± 2°C / 65% RH ± 5% RH est définie comme la condition long terme, il n'y aura pas de condition intermédiaire à définir.

** C'est au demandeur de décider si la condition long terme est réalisée à 25°C ou 30°C.

Une perte en eau de 5% après 3 mois en conditions accélérées est considérée comme un changement significatif pour un grand conditionnement. En revanche, cela peut être acceptable pour un petit conditionnement (≤ 1 ml) car la surface de contact est importante par rapport au volume.

Si le dossier d'AMM contient des données de stabilité long terme sur au moins 3 lots de taille industrielle couvrant la péremption revendiquée, un engagement post-AMM n'est pas nécessaire. A l'inverse, si les études de stabilité sur 3 lots de taille industrielle ne sont pas terminées, il faut fournir un engagement à les poursuivre jusqu'à la péremption revendiquée et si les études de stabilité ont été conduites sur moins de 3 lots industriels, un engagement doit être joint au dossier afin de s'engager à mettre d'autres lots industriels en stabilité jusqu'à la péremption revendiquée de sorte à avoir au moins 3 lots industriels de produits finis. Dans ce cas, le protocole de stabilité relatif à cet engagement devra être le même que celui effectué sur les premiers lots. Le protocole et l'engagement doivent être fournis en section 3.2.P.8.2.

S'agissant des conditions de conservation à renseigner sur l'étiquetage du produit fini, il convient de noter que des expressions telles que « température ambiante ou conditions ambiantes » ne sont pas acceptables. Les conditions de conservation sont déterminées en fonction des résultats des études de stabilité. Il n'est pas acceptable de proposer des conditions de conservation restrictives afin de compenser un manque de données.

Le tableau ci-dessous illustre les différents cas de mentions à faire figurer sur l'étiquetage⁴⁸ :

Conditions durant lesquelles le produit est stable	Déclaration sur l'étiquetage	Déclaration supplémentaire (si applicable)
25°C/60% RH (long terme) 40°C/75% RH (accéléré) Ou 30°C/65% RH (long terme) 40°C/75% RH (accéléré)	Il n'y a pas de condition particulière de conservation.	Ne pas réfrigérer ou congeler.
25°C/60% RH (long terme) 30°C/60 ou 65% RH (intermédiaire) ou 30°C/65% RH (long terme)	Conserver à une température inférieure à 30°C.	Ne pas réfrigérer ou congeler.
25°C/60% RH (long terme)	Conserver à une température inférieure à 25°C.	Ne pas réfrigérer ou congeler.
5°C ± 3°C (long terme)	Conserver au réfrigérateur.	Ne pas congeler.
< 0°C	Conserver au congélateur.	

C. FACTEURS INFLUENÇANT LE CONTENU DU DOSSIER

1) *Statut de la demande*

a) *Usage médical bien établi*⁴⁹

⁴⁸ « Guideline on declaration of storage conditions : A :In the product information of medicinal products B :For active substances », CPMP/QWP/609/96/Rev 2, www.ema.europa.eu

⁴⁹ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, modifiée par la Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003, par la Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003, par la Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par la Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par le Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 et par la Directive 2008/29/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 2008, eur-lex.europa.eu

Ce statut, défini dans l'article 10 bis de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, s'applique lorsque les substances actives du médicament sont d'un usage médical bien établi depuis au moins dix ans dans la Communauté et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

Dans le cadre d'une demande basée sur un usage médical bien établi la section 1.5.1 du Module 1 doit démontrer que les composants du médicament en question sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

De plus, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques (section 4.2) et cliniques (sections 5.2 et 5.3) s'il peut démontrer que la substance active du médicament est d'un usage médical bien établi depuis au moins dix ans dans la Communauté et présente une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité. Dans ce cas, les Modules 4 (section 4.3 uniquement) et 5 (section 5.4 uniquement) seront composés de documentation bibliographique scientifique appropriée.

La documentation soumise par le demandeur doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité et doit comprendre ou se référer à une étude bibliographique appropriée, en tenant compte des études de pré-commercialisation et de post-commercialisation et à la littérature scientifique publiée relatant l'expérience sous forme d'enquêtes épidémiologiques et en particulier d'enquêtes épidémiologiques comparatives. Tous les documents, tant favorables que défavorables doivent être communiqués. Pour ce qui concerne les dispositions relatives à «l'usage médical bien établi», il est en particulier nécessaire que les «références bibliographiques» à d'autres sources d'éléments (études postérieures à la commercialisation, études épidémiologiques, etc.) et non simplement à des

données relatives à des essais puissent constituer des preuves valables de la sécurité et de l'efficacité d'un produit si une demande explique et justifie de façon satisfaisante l'utilisation de ces sources d'information.

Il y a lieu de veiller particulièrement aux données manquantes et de justifier les raisons pour lesquelles on peut soutenir que la sécurité et/ou l'efficacité du produit est établie malgré l'absence de certaines études.

Les résumés détaillés non-cliniques et résumés détaillés cliniques doivent expliquer la pertinence de toutes les données soumises qui concernent un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire au produit pour lequel une demande d'AMM a été faite en dépit des différences existantes.

L'expérience post-commerciale recueillie avec d'autres produits contenant les mêmes composants revêt une importance particulière et les demandeurs doivent insister spécialement sur cet aspect.

b) Générique⁵⁰

Un médicament générique, défini dans l'article 10(1) de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, est un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substance active(s) et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

⁵⁰ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, modifiée par la Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003, par la Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003, par la Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par la Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par le Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 et par la Directive 2008/29/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 2008, eur-lex.europa.eu

Dans le cadre d'une demande basée sur un statut générique, la section 1.5.2 doit présenter un résumé sur la composition qualitative et quantitative en substance active du médicament, sur sa forme pharmaceutique et sur son profil de sécurité/efficacité en comparaison à celle du médicament de référence, ainsi que des détails liés à sa biodisponibilité et sa bioéquivalence.

De plus, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques (section 4.2) et cliniques (sections 5.2 et 5.3) s'il peut démontrer que le médicament est un générique d'un médicament de référence qui est ou a été autorisé depuis au moins huit ans dans un Etat Membre ou dans la Communauté. Un médicament générique autorisé ne peut être commercialisé avant le terme de la période de protection des données de l'AMM du médicament de référence (10 ans). Dans ce cas, le demandeur doit obtenir le consentement du titulaire de l'AMM du médicament de référence à faire référence au contenu de ses modules 4 et 5.

Les résumés détaillés non-clinique et clinique se concentrent particulièrement sur les éléments suivants :

- les motifs pour invoquer la similarité essentielle,
- un résumé des impuretés présentes dans les lots de la substance active et du produit fini ainsi qu'une évaluation de ces impuretés,
- une évaluation des études de bioéquivalence ou une justification du fait que les études n'ont pas été réalisées au titre de la ligne directrice sur « L'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence »,
- une mise à jour de la littérature publiée concernant la substance active,
- chaque caractéristique invoquée dans le résumé des caractéristiques du produit qui n'est pas connue ou déduite des propriétés du médicament et/ou de sa classe

thérapeutique doit être discutée dans les résumés détaillés non-clinique/clinique et démontrée par la littérature publiée et/ou des études supplémentaires,

- s'il y a lieu, des données supplémentaires pour démontrer les preuves de l'équivalence des propriétés de sécurité et d'efficacité de différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être fournies par le demandeur lorsqu'il invoque la similarité essentielle.

PARTIE II : ENREGISTREMENT D'UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN EN EUROPE

I. LES AUTORITES DE SANTE EN EUROPE : ROLE ET ORGANISATION

A. L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS (EMA)⁵¹

1) Rôle

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a été instituée par le Règlement CEE n°2309/93.⁵²

C'est en 1995 que l'Agence est officiellement créée lors de la mise en place des procédures d'AMM centralisée et de reconnaissance mutuelle. Pour la première fois, les nouvelles procédures permettent d'établir la dimension européenne de l'autorisation de mise sur le marché.

L'EMA est une agence décentralisée de l'Union Européenne ne faisant pas partie de la Commission Européenne.

Le logo de l'Agence est le suivant :



Figure 3 : Logo de l'Agence Européenne des Médicaments

⁵¹ www.ema.europa.eu

⁵² Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments, eur-lex.europa.eu

Sa responsabilité principale est la protection et la promotion de la santé humaine et animale à travers l'évaluation et le contrôle des médicaments à usage humain et vétérinaire.

L'EMA émet ses opinions sur la base de critères scientifiques des médicaments entrant uniquement dans le champ d'application de la procédure centralisée, elle ne délivre aucune autorisation de mise sur le marché. Il s'agit de la Commission Européenne qui prend alors des décisions basées sur les opinions de l'Agence.

La sécurité des médicaments est suivie en permanence par l'Agence grâce à un réseau de pharmacovigilance. En effet, elle adopte des mesures adaptées lorsque des rapports de réactions indésirables aux médicaments suggèrent des changements au niveau de la balance bénéfices/risques d'un médicament. L'EMA a un comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui fournit des recommandations sur la sécurité des médicaments à usage humain. Elle est également responsable de l'élaboration et du maintien de la base de données EudraVigilance, sur les rapports d'effets secondaires.

Les comités de l'Agence sont aussi impliqués dans les procédures d'arbitrage, pour résoudre des problématiques liées à la sécurité ou la balance bénéfice-risque d'un médicament ou d'une classe de médicaments, lorsque les états membres n'arrivent pas à se mettre d'accord. L'Agence est sollicitée afin d'émettre une recommandation pour une position harmonisée dans toute l'Union européenne.

L'Agence est responsable de la coordination des inspections demandées par ses comités dans le cadre de l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché ou des référés.

L'Agence joue également un rôle dans la stimulation de l'innovation et de la recherche dans le secteur pharmaceutique. Elle donne des avis scientifiques et apporte une assistance au

niveau du protocole aux entreprises pharmaceutiques pour le développement de nouveaux médicaments. Elle publie également des directives sur les exigences en matière de tests de qualité, de sécurité et d'efficacité.

L'EMA contribue enfin aux activités internationales de l'Union Européenne par son travail avec la Pharmacopée Européenne, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), et les conférences trilatérales sur l'harmonisation des AMM au niveau mondial, réunissant l'Union Européenne, le Japon et les Etats Unis (ICH).

2) Organisation

L'Agence est dirigée par un directeur exécutif et a un secrétariat d'environ 530 personnes à plein temps.

Le Directoire (Management Board) est le département qui supervise l'Agence, et qui est responsable, en particulier, des questions budgétaires.

L'Agence est également composée de 7 Comités scientifiques, composés de membres venus de toute l'Europe et des états de l'EEE-AELE (Islande, Liechtenstein et Norvège), certains incluant des représentants de patients et de médecins. Ces comités sont chargés de l'évaluation scientifique des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché soumises par les laboratoires pharmaceutiques, ainsi que de fournir des avis sur les référés et d'autres questions ayant une incidence sur la santé publique, à la demande des États membres, la Commission européenne ou le Parlement européen.

Les 7 Comités sont les suivants :

- Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) : chargé de la préparation des avis sur les questions concernant les médicaments à usage humain

- Le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) : chargé de la préparation des avis sur les questions concernant les médicaments à usage vétérinaire
- Le Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) : chargé de l'évaluation et du suivi des questions de sécurité pour les médicaments à usage humain
- Le comité des médicaments orphelins (COMP) : chargé de l'examen des demandes en vue de la «désignation orpheline»
- Le comité des médicaments à base de plante (HMPC) : chargé de la préparation des avis sur les questions concernant les médicaments à base de plantes
- Le comité pédiatrique (PDCO) : chargé d'évaluer le contenu des plans d'investigation pédiatrique et l'adoption d'avis sur ces derniers
- Et le comité des thérapies avancées (CAT) : chargé d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments de thérapies innovantes (médicaments de thérapie innovante)

B. LES AGENCES NATIONALES⁵³

La plupart des médicaments ne sont pas autorisés par la Commission Européenne sur la base de la recommandation de l'EMA, l'Agence européenne émet une opinion uniquement sur les médicaments entrant dans le champ d'application de la procédure d'enregistrement centralisée.

Pour tous les autres médicaments, ce sont les autorités nationales des Etats membres de l'Union Européenne qui sont compétentes.

Les médicaments peuvent alors être autorisés en procédure nationale, en procédure de reconnaissance mutuelle ou en procédure décentralisée (MRP et DCP).

⁵³ Ansm.sante.fr

En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) qui est l'autorité nationale compétente en matière de médicaments à usage humain. C'est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, reposant sur un effectif de 1000 agents et 3 sites (Saint-Denis, Lyon et Vendargues). L'ANSM, créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé⁵⁴, a été mise en place le 1er mai 2012 (suite à la publication du décret n°2012-597 du 27 avril 2012⁵⁵). L'ANSM a remplacé l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps) dont elle a repris les missions, droits et obligations. Elle a été dotée de responsabilités et de missions nouvelles, de pouvoirs et de moyens renforcés.

Le logo de l'ANSM est le suivant :



Figure 4 : Logo de l'ANSM

Pour faire face aux nouveaux enjeux de la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, l'ANSM s'est réorganisée en profondeur. Le schéma d'organisation mis en œuvre repose sur un fonctionnement matriciel. C'est ainsi que 8 directions « Produits » (chargées de l'évaluation du rapport bénéfice/risque durant le cycle de

⁵⁴ Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, www.legifrance.gouv.fr

⁵⁵ Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, www.legifrance.gouv.fr

vie du médicament) travaillent en lien étroit avec 5 directions « Métiers » (évaluation, surveillance, contrôle, inspection, affaires juridiques et réglementaires).

L'effectif de l'ANSM est composé de personnels permanents et non permanents, auxquels s'ajoute une population d'experts externes apportant leur contribution aux travaux d'expertise auprès des instances scientifiques consultatives, soit en qualité de membres, soit en qualité d'experts.

L'organigramme de l'Agence est présenté ci-dessous :

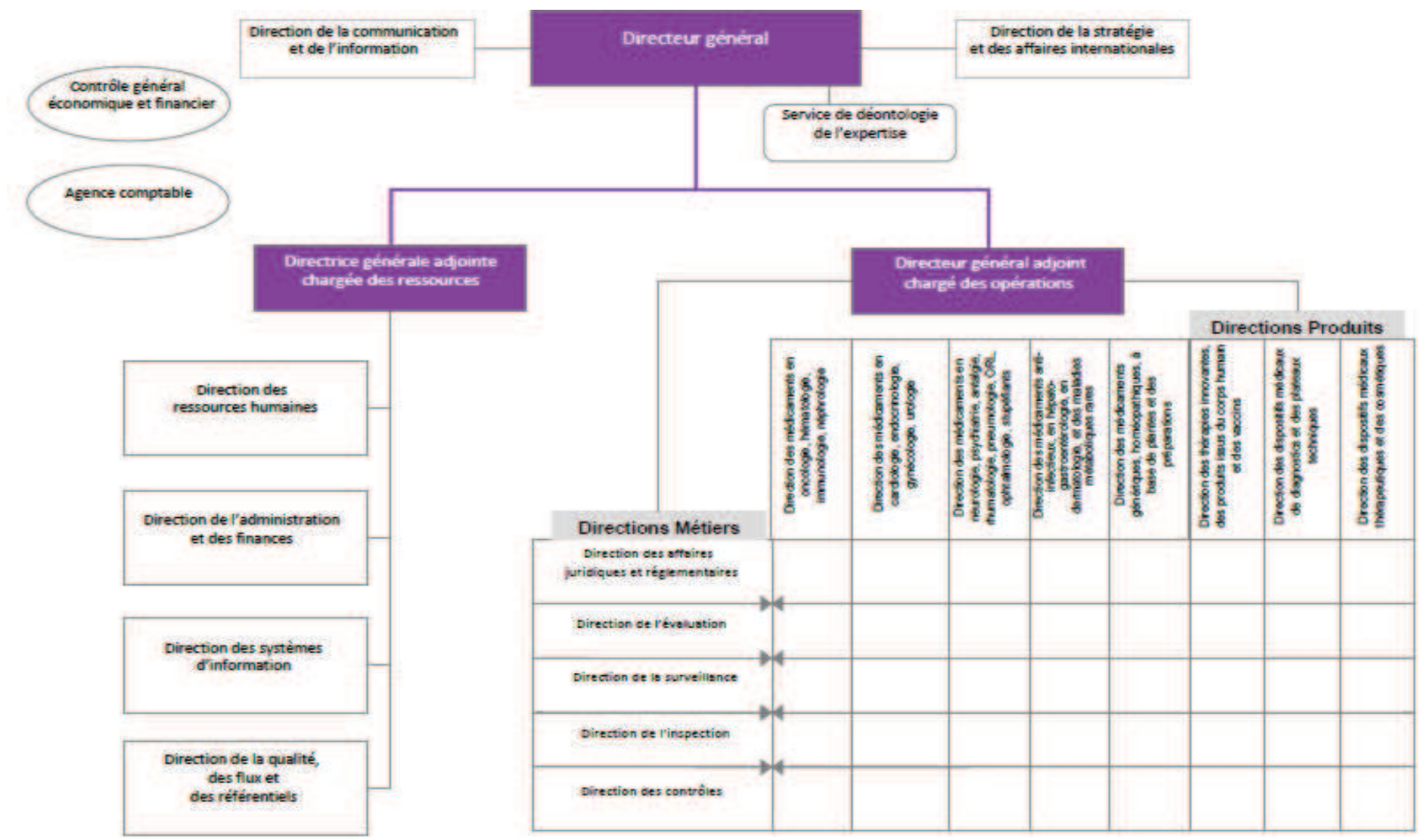


Figure 5 : organigramme de l'ANSM

L'action de l'ANSM commence très en amont de la mise sur le marché d'un produit de santé. L'ANSM délivre les autorisations d'ouverture des établissements pharmaceutiques pour plusieurs types d'activité : la distribution, l'importation, la fabrication et l'exploitation. Elle réalise des programmes d'inspections des établissements.

L'Agence délivre les autorisations d'essais cliniques (AEC) ou de modifications substantielles (AMS) portant sur les produits de santé et hors produits de santé, et statue sur les refus, suspension et interdiction d'essais cliniques. Elle évalue la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à la recherche biomédicale est garantie. Elle réalise pour cela des inspections des installations en charge de ces essais. Elle surveille les effets indésirables graves et inattendus, les faits nouveaux, cliniques ou non cliniques, susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes. Quand elle le juge nécessaire, l'agence demande aux industriels de réaliser des essais cliniques contre comparateurs et contre placebo.

L'Agence évalue, dans un cadre européen, les plans d'investigation pédiatriques (PIP) destinés à promouvoir, avant ou après l'AMM, le développement de médicaments adaptés aux enfants.

Pour permettre l'accès aux produits les plus innovants avant leur mise sur le marché, pour le traitement de maladies rares ou graves, l'ANSM délivre des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte jusqu'à l'obtention de l'AMM. Des ATU nominatives sont également délivrées à la demande de prescripteurs pour des malades atteints de maladies rares ou graves, sans alternative thérapeutique disponible et ne pouvant être inclus dans un essai clinique. L'ANSM délivre les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments dans un cadre national ou européen, à l'issue d'une procédure d'évaluation qui comprend notamment des volets technico-réglementaire et scientifique (chimique, biologique,

pharmaceutique, préclinique, clinique), et qui porte aussi sur l'information du patient et des professionnels de santé (notice, résumé des caractéristiques du produit (RCP), étiquetage).

En complément de l'évaluation interne, la procédure fait appel à une expertise externe (Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé) dont la transparence des travaux et la prévention des conflits d'intérêts sont de la responsabilité de l'ANSM.

Outre les décisions d'autorisation (ou refus) d'AMM initiale, l'Agence prend des décisions d'extension, de renouvellement, de transfert d'AMM. Elle définit dans le cadre de l'AMM les conditions de prescription et de délivrance et notamment l'inscription, refus ou suppression de la liste OTC (médicaments vendus sans ordonnance) et l'inscription sur les listes I ou II des substances vénéneuses.

L'Agence procède à l'enregistrement des produits homéopathiques et des plantes. Elle procède à l'inscription des produits sanguins labiles sur la liste fixée par le directeur général de l'ANSM.

A partir de la mise sur le marché d'un médicament ou produit de santé, l'Agence agit pour garantir la sécurité optimale des patients. Elle réalise une réévaluation constante et régulière du rapport bénéfice/risque des produits de santé dans leur vie réelle. Pour cela, elle assure une surveillance des effets indésirables prévisibles ou inattendus des produits via les systèmes de vigilance et des réseaux régionaux. Un certain nombre de médicaments font l'objet d'une surveillance renforcée ou d'un suivi dans le cadre d'un plan de gestion des risques. Parallèlement, l'Agence recueille et traite les signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs médicamenteuses.

L'ANSM agit aussi au niveau du contrôle du circuit de distribution des médicaments qui peut connaître des dysfonctionnements (difficulté d'approvisionnement, arrêt de commercialisation, insuffisance de stocks, problèmes de transport...). Un arrêt de commercialisation d'un médicament doit être communiqué à l'ANSM 2 mois avant. L'anticipation et la gestion des ruptures de stock constituent une activité essentielle lorsqu'il s'agit de médicaments indispensables ou sensibles dont l'indisponibilité peut avoir des conséquences importantes pour le traitement des patients. L'Agence recherche alors des solutions pour pallier ces difficultés et prend les mesures nécessaires pour leur mise en œuvre : identification d'une alternative thérapeutique disponible à l'étranger et mise à disposition sur le marché français, importation de produits, identification d'un site de production alternatif, information des professionnels et des patients.

L'ANSM délivre les autorisations d'importation des médicaments, d'importations parallèles (en provenance d'un autre Etat européen dans lequel il a obtenu une AMM et identique à une spécialité ayant l'AMM en France) des médicaments dans le cadre de la libre circulation des marchandises et apporte aux autorités étrangères les informations nécessaires aux exportations parallèles. Elle réalise les déclarations d'exportation des médicaments et les certificats OMS. Elle apporte son expertise, au niveau national et international pour lutter contre la contrefaçon et la falsification des produits de santé, notamment à travers la vente sur internet.

L'ANSM délivre les visas de publicité pour les médicaments destinés aux professionnels de santé et au grand public et pour les dispositifs présentant un risque important pour la santé humaine.

II. LES PROCEDURES D'ENREGISTREMENT

A. LA PROCEDURE NATIONALE⁵⁶

Les autorités compétentes de chaque Etat membre de l'Union Européenne sont responsables de la délivrance des AMMs pour les médicaments ayant fait l'objet d'une demande nationale d'entrée sur leur marché.

Les délais d'octroi des AMMs varient en fonction des pays et les règles concernant les procédures à suivre ainsi que les documents à fournir sont établies par chaque autorité compétente au niveau national. En France le délai est de 12 mois en moyenne.

La procédure nationale est très peu utilisée puisqu'elle est limitée à la phase initiale de la procédure de Reconnaissance Mutuelle depuis le 1^{er} janvier 1998. Elle continue essentiellement à s'appliquer pour la maintenance des AMM historiquement délivrées au niveau national.

Par ailleurs, il est à noter qu'il n'est pas possible de faire des demandes nationales dans plusieurs pays européen. Si l'on souhaite obtenir une AMM dans plus d'un pays européen, il faut alors passer par une procédure européenne d'enregistrement (MRP, DCP ou procédure centralisée).

B. LA PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE (MRP)⁵⁷

La Procédure de Reconnaissance Mutuelle est instaurée par l'article 28 de la Directive 2001/83/CE modifiée⁵⁸ et est obligatoire depuis le 1^{er} janvier 1998.

⁵⁶ Volume 2A Procedures for marketing authorization Chapter 1, ec.europa.eu

⁵⁷ Volume 2A Procedures for marketing authorization Chapter 2 Mutual Recognition, ec.europa.eu

⁵⁸ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, modifiée par la Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003, par la Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003, par la Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par la Directive 2004/27/CE du

Cette procédure doit être utilisée afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché dans plusieurs états membres pour un médicament, dans le cas où celui-ci a déjà une AMM nationale dans un autre état membre au moment de la demande.

Cette procédure européenne est basée sur le principe de la reconnaissance mutuelle des autorisations nationales. Elle a pour mission de répondre à un objectif de protection de la Santé Publique et faciliter la libre circulation des médicaments en Europe.

Lors de cette procédure, le pays dans lequel le médicament a déjà obtenu une première AMM est chargé de son évaluation et est appelé Etat membre de référence (Reference Member State ou RMS) ; les autres pays candidats à l'extension de l'AMM sont appelés Etats membres concernés (Concerned Member States ou CMS).

Le RMS agit comme point de connexion central entre les CMS et le demandeur : tout dialogue entre les parties impliquées passe par lui. Il agira à la fois en tant qu'évaluateur scientifique et conseiller réglementaire. Il définit également le calendrier de la procédure.

Les états membres doivent approuver les éléments suivants durant la procédure : le rapport d'évaluation du RMS, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice patient et l'étiquetage. Cependant le mode de délivrance du médicament reste du ressort national.

Cette procédure dure 90 jours, puis elle est suivie par les phases nationales.

Le calendrier de la procédure MRP est présenté ci-dessous.

Tableau 10 : calendrier de la MRP⁵⁹

Environ 90 jours avant la soumission	Le demandeur demande au RMS de mettre à jour le rapport d'évaluation et d'attribuer un numéro de procédure
Jour -14	Le demandeur soumet le dossier aux CMS et paie les redevances, le RMS transmet le rapport d'évaluation qui inclut le RCP, la notice et l'étiquetage aux CMS. Phase de recevabilité : validation administrative par les CMS.
Jour 0	Le RMS débute la procédure.
Jour 50	Les CMS envoient leurs commentaires au RMS et au demandeur.
Jour 60	Le demandeur envoie le document de réponse aux CMS et au RMS.
Jusqu'au jour 68	Le RMS transmet son approbation du document de réponse aux CMS.
Jour 75	Les CMS envoient leurs commentaires restants au RMS et au demandeur. Une session spéciale (break out session) peut être organisée entre les jours 73 et 80.
Jour 85	Les CMS envoient leurs commentaires restants au RMS et au demandeur s'ils en ont.
Jour 90	Les CMS notifient le RMS et le demandeur de leur avis final (et également le secrétariat du CMD(h) de l'EMA dans le cas d'un avis négatif). Si un consensus est atteint, le RMS clôt la procédure. Dans le cas contraire, les points de désaccords soulevés par les CMS sont portés devant le CMD(h) par le RMS dans les 7 jours après le jour 90.
Jour 150	Pour les procédures portées devant le CMD(h) : Si un consensus est atteint au niveau du CMD(h), le RMS clôt la procédure. Dans le cas contraire, le RMS en réfère au CHMP pour arbitrage.
5 jours après la clôture de la procédure	Le demandeur envoie les traductions en langues nationales du RCP, de la notice et de l'étiquetage aux CMS et au RMS.

⁵⁹ Flow chart for the mutual recognition procedure, CMDH/081/2007 Rev 1, www.hma.eu

30 jours après la clôture de la procédure

Les AMMs nationales sont délivrées par les CMS sous condition que les traductions soient acceptées.

Bien que la réglementation définisse 30 jours, en pratique, les AMMs nationales sont souvent délivrées après. Parmi les Etats Membres les plus rapides (phase nationale : 1 à 3 mois) on retrouve les pays Scandinaves (Finlande, Danemark, Suède, Norvège), le Royaume Uni, l'Irlande, l'Allemagne et l'Autriche.

C. LA PROCEDURE DECENTRALISEE (DCP)

La Procédure décentralisée est instaurée par l'article 28 de la Directive 2001/83/CE modifiée⁶⁰ et est applicable depuis 2005.

La procédure décentralisée est semblable à la procédure de reconnaissance mutuelle hormis le fait qu'aucun des états choisis n'a délivré une AMM initiale : l'évaluation est d'emblée partagée entre les états.

Elle a pour avantage de proposer une procédure plus « européenne » que la MRP sans emboliser l'EMA.

Lors de cette procédure, le demandeur choisit son Etat membre de référence (RMS) et les autres pays sont également appelés Etats membres concernés (CMS).

⁶⁰ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, modifiée par la Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003, par la Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003, par la Directive 2004/24/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par la Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, par le Règlement (CE) n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 et par la Directive 2008/29/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 2008, eur-lex.europa.eu

Les états membres doivent approuver les éléments suivants durant la procédure : le rapport d'évaluation du RMS, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice patient et l'étiquetage. Cependant le mode de délivrance du médicament reste du ressort national.

Cette procédure dure 210 jours, puis elle est suivie par les phases nationales.

Le calendrier de la procédure DCP est présenté ci-dessous.

Tableau 11 : Calendrier de la DCP⁶¹

Phase préliminaire (Pre-procedural step)	
Avant Jour -14	Le demandeur s'entretient avec le RMS Le RMS attribue un numéro de procédure
Jour -14	Soumission du dossier auprès du RMS et des CMS et paiement des redevances. Phase de Recevabilité (validation administrative de la soumission)
Evaluation : Etape 1 (Assessment step 1)	
Jour 0	Le RMS débute la procédure
Jour 70	Le RMS transmet le Rapport d'évaluation préliminaire du dossier (PrAR en anglais) (qui inclut les commentaires sur le RCP, la notice et l'étiquetage) aux CMS et au demandeur.
Jusqu'à jour 100	Les CMS envoient leurs commentaires au RMS, aux autres CMS et au demandeur.
Jusqu'à jour 105	Phase de consultation entre le RMS, les CMS et le demandeur. Si un consensus n'est pas atteint, le RMS suspend la procédure pour permettre au demandeur de compléter son dossier et de répondre aux questions.
Période d'arrêt du calendrier (clock-stop)	Le demandeur peut envoyer son ébauche de réponse au RMS et s'accorder avec lui sur la date d'envoi de la réponse finale. Le demandeur envoie le document de

⁶¹ Flow chart of the decentralised procedure, CMDH/080/2005 Rev 2, www.hma.eu

	réponse final au RMS et aux CMS dans un délai de 3 mois, qui peut être prolongé de 3 mois supplémentaires.
Jour 106	Le RMS redémarre la procédure à réception du document de réponse valide ou à la fin de la période d'arrêt du calendrier convenue si aucune réponse n'a été reçue.
Evaluation : étape 2 (Assessment step II)	
Jour 120 (Jour 0)	Le RMS envoie le rapport d'évaluation définitif ainsi que les ébauches de RCP, notice et étiquetage aux CMS et au demandeur
Jour 145 (Jour 25)	Les CMS envoient leurs commentaires au RMS, aux CMS et au demandeur.
Jour 150 (Jour 30)	Le RMS peut clore la procédure si un consensus est atteint. Puis phases nationales de 30 jours pour accorder les AMM.
Jusqu'à jour 180 (Jour 60)	Si un consensus n'est pas atteint au jour 150, le RMS discute des problèmes présents avec le demandeur, reçoit si nécessaire des clarifications additionnelles, prépare un rapport succinct et le transmet aux CMS et au demandeur.
Jour 195 (au plus tard)	Une séance spéciale (a break out session) peut être tenue à l'EMA avec les Etats membres concernés pour atteindre un consensus sur les points de désaccords majeurs.
Entre jour 195 et jour 210	Le RMS s'entretient avec les CMS et le demandeur pour discuter des commentaires restants.
Jour 210 (Jour 90)	Fin de la procédure, incluant l'approbation des CMS sur le rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice, ou renvoi au groupe de Coordination. Puis phases nationales de 30 jours pour accorder les AMMs.
Jour 210 (au plus tard)	Si un consensus favorable sur le rapport d'évaluation de le RMS n'est pas atteint au jour 210, les points de désaccords sont soumis au groupe de Coordination pour

	résolution.
Jour 270 (au plus tard)	Opinion finale adoptée par le groupe de Coordination avec renvoi au CHMP/CVMP pour arbitrage dans le cas de désaccords irrésolus.
Phase Nationale	
5 jours après l'arrêt de la procédure	Le demandeur envoie des traductions de haute qualité des RCPs, étiquetages, et notices aux CMS et au RMS
30 jours après l'arrêt de la procédure	Octroi des AMMs nationales dans les CMS et le RMS si l'issue est favorable et qu'il n'y a pas de renvoi au groupe de Coordination. (Les agences nationales suivent la décision prise et octroient l'AMM sous condition de soumission de traductions acceptables)
30 jours après l'arrêt de la procédure de renvoi du CMD	Octroi des AMMs nationales dans les CMS et le RMS si une décision favorable est prise par le groupe de Coordination et qu'il n'y a pas de renvoi au CHMP/CVMP. (Les agences nationales suivent la décision prise et octroient l'AMM sous condition de soumission de traductions acceptables)

Avant de soumettre une demande par procédure décentralisée, le demandeur doit faire une demande de slot (date de soumission du dossier auprès des autorités) au RMS, via un formulaire qui est présenté en annexe 7⁶². Le RMS confirmera par la suite si la date souhaitée de dépôt du dossier est acceptable. De plus, il est conseillé au demandeur de faire une réunion préalable avec le RMS avant de procéder au dépôt (2 mois avant).

La phase de recevabilité de la demande débute quand le demandeur confirme au RMS et aux CMS les dates d'envoi des dossiers à tous les états membres. Pour que la procédure puisse démarrer, la demande doit être validée par tous les états membres dans la base CTS (Communication and Tracking System). Cette base est le système qui est utilisé par les

⁶² www.hma.eu

autorités nationales compétentes impliquées dans l'autorisation des médicaments à usage humain et vétérinaire via les MRP ou DCP. Quand tous les états membres ont jugé le dossier recevable d'un point de vue administratif, le RMS peut faire démarrer la procédure. En pratique, cette phase dure plus de 14 jours (1 à 2 mois). Il envoie alors un calendrier d'évaluation au demandeur et aux CMS par e-mail, définissant le J0, J70, J100 et J105.

En pratique, le demandeur demande un arrêt d'horloge (clock-stop) au J105 pour une période de 3 mois, afin de répondre aux questions soulevées lors du J70 et J100. Il est possible d'étendre cette période de 3 mois supplémentaires si besoin. Au J105, le demandeur et le RMS se mettent d'accord sur une date de dépôt des réponses.

Une fois ces réponses déposées à la date prévue, le RMS dispose de 4 semaines pour faire ses commentaires et la procédure doit redémarrer 6 semaines après le dépôt de ces réponses⁶³. Exceptionnellement, le RMS peut générer de nouvelles questions avant le redémarrage en cas de questions majeures uniquement.

Le demandeur devra faire en sorte de soumettre ses réponses aux CMS avant le redémarrage de la procédure (J106).

Il est important de noter que toutes les données issues de nouvelles études ne sont pas acceptées à partir du J120, donc il n'est pas possible de compléter un dossier déficient une fois la procédure redémarrée.

Une fois la procédure redémarrée (J106), il n'y a plus d'arrêt d'horloge.

Si la demande est retirée dans un CMS avant le J120 en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, une procédure d'arbitrage ne sera pas initiée et le CMS en

⁶³ Decentralised procedure member state's standard operating procedure, CMDh/078/2005/rev 5, www.hma.eu

question ne recevra plus aucune communication à ce sujet, la procédure sera considérée comme clôturée dans ce CMS.

D. LA PROCEDURE CENTRALISEE (CP)

Elle est en vigueur depuis le 1er janvier 1998 et définie dans le Règlement n°2309/93/CEE modifié par le Règlement n°726/2004/CEE⁶⁴.

C'est l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui est responsable de l'évaluation scientifique des dossiers de demande d'accès à cette procédure.

Une fois accordée par la Commission Européenne, l'autorisation centralisée de mise sur le marché est valable dans tous les états membres de l'union européenne et de l'EEE-AELE.

Elle permet au titulaire de l'AMM de commercialiser le médicament et de le rendre disponible pour les patients à travers toute la communauté européenne.

Avec cette procédure, il y a ainsi un seul titulaire d'AMM, un seul nom commercial, et des supports d'information patient (RCP et Notice) communs dans toute la communauté.

Il existe certains médicaments pour lesquels cette procédure est obligatoire et d'autres pour lesquels elle est optionnelle. Pour les médicaments n'appartenant à aucune de ces deux catégories, il n'est pas possible d'accéder à la procédure centralisée.

En ce qui concerne les médicaments qui doivent obligatoirement être autorisés via cette procédure, il s'agit de :

⁶⁴ Règlement n°726/2004 du Parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, eur-lex.europa.eu

- tous les médicaments à usage humain issus des biotechnologies, les biosimilaires, ou de thérapies innovantes,
- les médicaments orphelins,
- les médicaments qui contiennent une substance active entièrement nouvelle indiqués dans les traitements suivants :
 - syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA),
 - cancer,
 - maladie neurodégénérative,
 - diabète,
 - maladies auto-immunes et d'autres dysfonctionnements immunitaires,
 - maladies virales.

La procédure centralisée d'autorisation est facultative selon la volonté du demandeur pour :

- les autres médicaments contenant une nouvelle substance active;
- les médicaments représentant une innovation thérapeutique, scientifique ou technique ou bien un intérêt au niveau communautaire,
- les génériques de princeps autorisés par procédure centralisée,
- certains médicaments à usage pédiatrique.

Le calendrier de la procédure est présenté ci-dessous.

Tableau 12 : Calendrier de la CP⁶⁵

Phase préliminaire (Pre-submission)	
7 mois avant soumission du dossier	Le demandeur notifie son intention de soumettre un dossier en procédure centralisée (notamment, il soumet un draft de RCP, propose un nom de marque et une date de soumission). Le CHMP nomme deux de ses membres pour mener et coordonner l'évaluation, ce sont les rapporteur et co-rapporteur.
4 à 6 mois avant soumission du dossier	L'EMA notifie au demandeur l'avis du CHMP concernant l'éligibilité du médicament en procédure centralisée, les noms des rapporteur et co-rapporteur, le montant des redevances, les dossiers à fournir aux membres du CHMP ainsi que l'avis concernant l'acceptation du nom de marque.
Soumission du dossier	Le demandeur soumet le dossier complet et paie les redevances.
Recevabilité	Validation administrative de la soumission
Evaluation : étape 1 (Assessment step 1)	
Jour 1	La procédure démarre.
Jour 80	L'EMA transmet le Rapport d'évaluation du rapporteur et co-rapporteur au demandeur.
Jour 100	Le CHMP transmet ses commentaires à l'EMA, au rapporteur et co-rapporteur.
Jour 115	Réception de la liste des questions (draft) du rapporteur et du co-rapporteur.
Jour 120	Le CHMP adopte la liste des questions et les conclusions.
Période d'arrêt du calendrier durant 6 mois (clock-stop)	Le demandeur prépare ses documents de réponse.

⁶⁵ Volume 2A Procedures for marketing authorization Chapter 4 Centralised procedure, ec.europa.eu

Evaluation : étape 2 (Assessment step 2)	
Jour 121	Soumission des réponses par le demandeur et re-démarrage de la procédure.
Jour 150	L'EMA transmet le Rapport d'évaluation du rapporteur et co-rapporteur au demandeur.
Jour 170	Le CHMP transmet ses commentaires à l'EMA, au rapporteur et co-rapporteur.
Jour 180	Le CHMP communique une liste de questions et/ou peut faire la demande d'une audition du demandeur, avec arrêt d'horloge.
Période d'arrêt du calendrier durant 2 mois (clock-stop)	Le demandeur prépare l'audition.
Evaluation : étape 3 (Assessment step 3)	
Jour 181	La procédure re-démarre et audition (si applicable).
Jour 181 à 210	Le demandeur transmet l'information produit en anglais (RCP, notice et étiquetage) à l'EMA, au rapporteur et co-rapporteur.
Jour 210	Adoption de l'avis du CHMP et communication du rapport d'évaluation du CHMP.
Jour 215 (au plus tard)	Le demandeur envoie à l'EMA l'information produit (RCP, notice et étiquetage) dans les 20 langues. L'EMA transmet ces traductions aux Etats-Membres.
Jour 232 (au plus tard)	Le demandeur envoie les traductions finalisées à l'EMA.
Jour 237	Transmission de l'avis et des annexes dans toutes les langues à la Commission.
Jour 246	Le demandeur transmet à l'EMA les maquettes en couleur de l'étiquetage primaire et secondaire.
Avant Jour 270 (basé sur l'expérience et non défini dans le calendrier)	Décision de la commission et approbation finale

III. STRATEGIES D'ENREGISTREMENT

A. COMPARAISON DES PROCEDURES D'ENREGISTREMENT

Les différentes procédures d'enregistrement sont rappelées et comparées dans le tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13 : Comparaison des procédures d'enregistrement

Type de Procédure	Périmètre de la demande et champ d'application	Dépôt	Evaluation du dossier	Délai d'approbation théorique	Décision	Information produit (RCP, notice et étiquetage)
Procédure Nationale (exemple de la France)	<p>Demande nationale</p> <p>Tous les médicaments, excepté les produits pour lesquels la procédure centralisée est obligatoire</p>	Dossier déposé auprès de l'ANSM	Expertise interne et expertise externe	Avis en 12 mois	Décision du directeur Général de l'ANSM	-
Procédure Centralisée	<p>Demande Européenne (28 pays)</p> <p>Tous les médicaments rentrant dans le périmètre obligatoire ou optionnel</p>	Dossier déposé auprès de l'EMA	<p>1 pays rapporteur 1 pays co-rapporteur</p> <p>Dossier examiné par le CMDH</p> <p>Evaluation scientifique unique</p>	Avis en 150 à 210 jours	Décision de la Commission Européenne	AMM Unique (RCP, notice étiquetage identiques y compris la dénomination du médicament et le titulaire)

<p>Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP)</p>	<p>Plusieurs Etats membres</p> <p>Tous les médicaments, excepté les produits pour lesquels la procédure centralisée est obligatoire</p>	<p>Dossier déposé dans plusieurs Etats membres simultanément.</p> <p>Arbitrage éventuel de l'EMA</p>	<p>Un état membre de référence(RMS) et des états membres concernés (CMS).</p> <p>Le CMDH intervient si divergences.</p> <p>Evaluation ± isolée de chaque état membre</p>	<p>AMM nationale initiale (varie en fonction des pays)</p> <p>+</p> <p>90 jours de reconnaissance mutuelle</p> <p>+</p> <p>phases nationales (30 jours en théorie)</p>	<p>Décision des Etats membres</p>	<p>AMM nationales (RCP, Notice et étiquetage harmonisés excepté la dénomination du médicament et le titulaire qui peuvent être différents entre les Etats)</p>
<p>Procédure Décentralisée (DCP)</p>	<p>Plusieurs Etats membres</p> <p>Tous les médicaments, excepté les produits pour lesquels la procédure centralisée est obligatoire</p>	<p>Dossier déposé dans plusieurs Etats membres simultanément</p> <p>Arbitrage éventuel de l'EMA</p>	<p>Un état membre de référence(RMS) et des états membres concernés (CMS).</p> <p>Le CMDH intervient si divergences.</p>	<p>Avis en 150 à 210 jours</p> <p>+</p> <p>phases nationales (30 jours en théorie)</p>	<p>Décision des Etats membres</p>	<p>AMM nationales (RCP, Notice et étiquetage harmonisés excepté la dénomination du médicament et le titulaire qui peuvent être différents entre les Etats)</p>

Dans la majorité des cas, les conditions d'application d'une procédure centralisée ne sont pas réunies, et pour accéder au marché européen plusieurs choix s'offrent alors aux industriels :

- **La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)** : si le médicament a déjà reçu une autorisation de mise sur le marché dans un état membre européen au moment de la soumission, l'industriel peut choisir cette procédure pour étendre la première AMM à d'autres pays européens.
- **La procédure décentralisée (DCP)** : si l'industriel n'a jamais obtenu d'AMM pour ce médicament dans un état membre au moment de la soumission, il peut choisir cette procédure pour d'emblée l'enregistrer dans plusieurs pays simultanément.

La procédure de Reconnaissance Mutuelle est plus longue que la procédure Décentralisée, car la première phase d'enregistrement via la procédure nationale est longue et surtout moins maîtrisable du fait qu'aucun calendrier ne soit défini pour cette procédure.

Par contre les problèmes sont soulevés durant la phase nationale et discutés de fait avec un seul interlocuteur au moment de l'obtention de l'AMM initiale. Autrement dit il semble plus aisé d'arriver à un consensus dans ce contexte. Cette procédure est souvent utilisée pour les nouvelles entités chimiques et peut permettre le lancement du produit dans l'état membre de référence immédiatement après l'obtention de la première AMM.

Cependant lors de la phase de reconnaissance européenne, le risque d'arbitrage est plus grand qu'avec la DCP (car l'AMM obtenue initialement est souvent plus ancienne).

La procédure Décentralisée est plus rapide, cependant les problèmes sont discutés entre plusieurs états membres, donc les questions sont plus nombreuses qu'en MRP. Elle est souvent employée pour les génériques (ou pour les produits OTC). Le succès d'une DCP

dépend de la coopération et de la communication entre les agences nationales et de la volonté d'atteindre un consensus. La DCP implique les CMS dans la discussion à un stade plus précoce de l'évaluation que la MRP, et ce dans un effort de minimisation des désaccords. L'avantage principal de la DCP réside dans le fait qu'elle est plus rapide que la MRP.

B. STRATEGIE

La clef d'une AMM est l'anticipation. La stratégie doit être claire et les points forts du projet mis en évidence. Il y a de nombreux facteurs à prendre en compte dont notamment :

- Nature du dossier d'AMM : il n'existe pas de dossier parfait mais il est important de maîtriser le contenu car la qualité du dossier va influencer la durée d'évaluation donc c'est un facteur à prendre en compte dans l'élaboration du planning du projet. Il faut également bien identifier les failles du dossier de façon à anticiper les futures questions des autorités. Il ne faut en aucun cas chercher à masquer les résultats : les omissions d'études, les déviations des lignes directrices ou des études contestables doivent être justifiées. Il faut avoir pris en compte les textes législatifs et réglementaires ainsi que les guidelines existants et à venir. Lorsque que l'industriel le juge nécessaire, il peut demander un Avis scientifique avant le dépôt du dossier pour valider le projet.
- Nature du médicament, la pathologie concernée et le rapport Bénéfices/Risques.
- Définir la dénomination du médicament: s'assurer que la dénomination choisie est susceptible d'être acceptée dans tous les pays (surtout en cas de nom de fantaisie).
- Définir la population cible, les modalités d'administration et connaître les pratiques cliniques locales des Etats Membres concernés dans la procédure d'enregistrement.
- Identifier les médicaments existants et ceux en préparation : surtout pour les génériques, il est important d'arriver le premier sur le marché « first in the

market » ; connaître ses concurrents et leurs points faibles et leurs points forts, le rapport Bénéfices/Risques du médicament doit être au moins égal aux présentations déjà sur le marché.

- Sélectionner des états membres concernés cohérents avec le projet : il faut comparer les RCPs existant dans tous les pays pour vérifier la possibilité de trouver un texte acceptable par tous lors de la phase européenne et aboutir à un consensus. Les RCPs sont pris en général sur les répertoires officiels des Agences. Les sections sur lesquelles l'industriel se focalisera sont la présentation (forme pharmaceutique et dosage), les indications, les posologies, les contre-indications, les précautions et mises en garde. A l'issue de ce travail, il est possible que certains CMS soient écartés du projet.
- Sélection du RMS (si applicable) : certains Etat membres sont reconnus pour la rapidité de leur expertise, alors que certains pays ont la réputation chez les industriels d'être plus lents dans leur évaluation, certains sont également reconnus pour la qualité de leur expertise grâce à un vaste réseau d'experts qualifiés.

En conclusion, la stratégie de l'industriel va dépendre essentiellement du contexte dans lequel s'inscrit chaque projet.

Si la priorité sur un projet d'enregistrement est d'arriver rapidement sur le marché européen (si nous savons que des concurrents préparent le même projet) et si l'industriel n'a pas encore obtenu d'AMM, il semble plus intéressant de partir d'emblée sur une procédure DCP que sur une procédure MRP car elle permettra d'accéder directement et plus rapidement au marché européen. Le délai d'obtention d'une AMM dans le cadre d'une procédure nationale est relativement longue et surtout assez imprévisible.

Afin d'illustrer cette discussion, nous pouvons citer les statistiques annuelles publiées par le CMDh⁶⁶ qui permettent de connaître davantage la pratique des industriels durant ces dernières années.

Les figures 6, 7 et 8 présentées ci-dessous illustrent le fait que les industriels choisissent préférentiellement la procédure DCP.

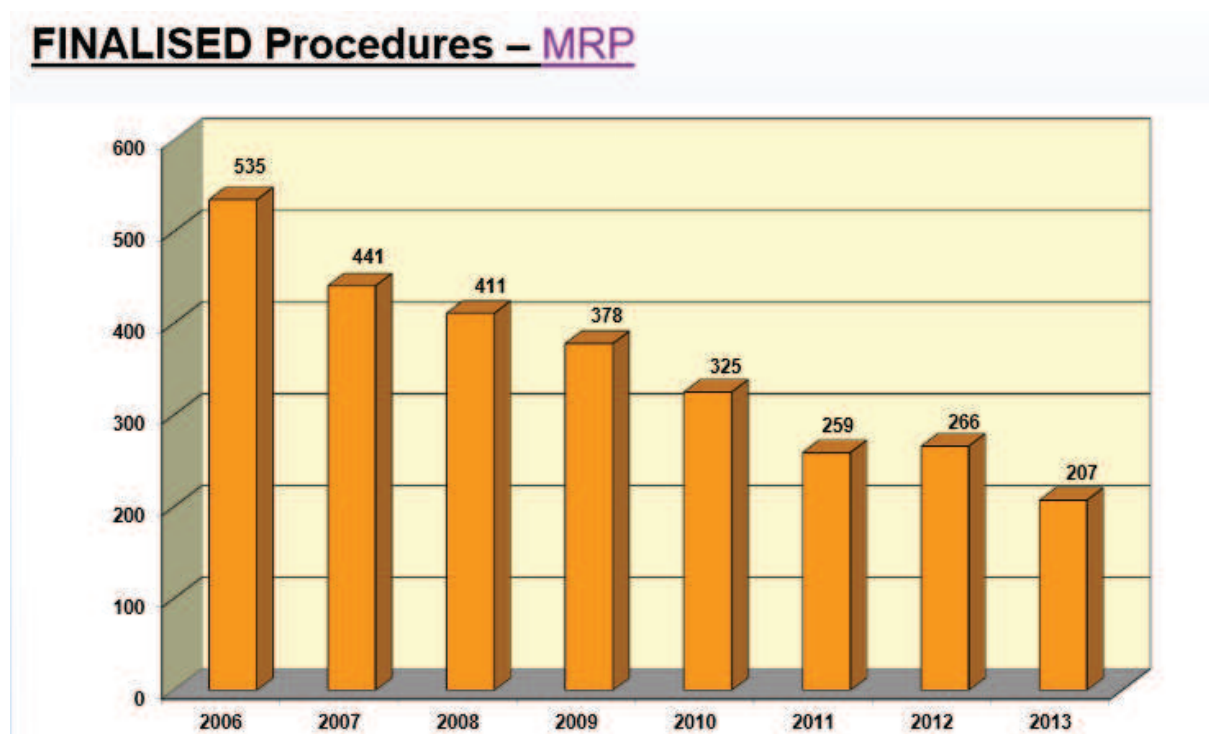


Figure 6 : Evolution du nombre de MRP finalisées de 2006 à 2013

⁶⁶ 2013_Anuual_Statistics, www.hma.eu

FINALISED Procedures –DCP

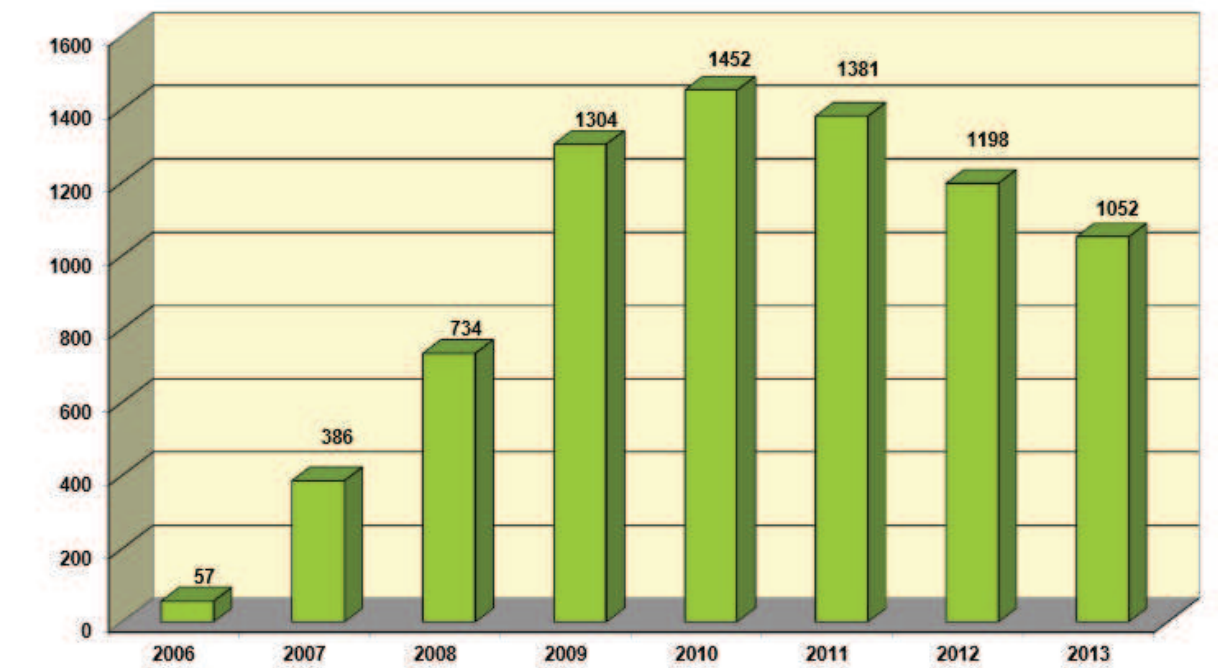


Figure 7 : Evolution du nombre de DCP finalisées de 2006 à 2013

FINALISED Procedures*

Total: 207 MRP and 1052 DCP (regarding 406 and 2072 products respectively)

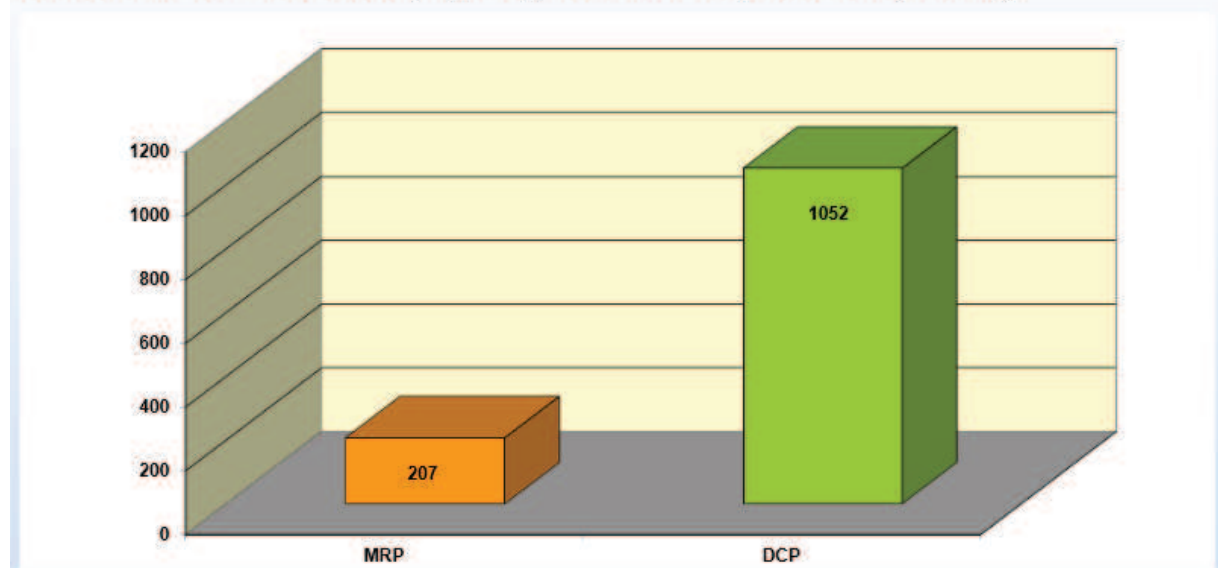


Figure 8 : Nombre de DCP et de MRP finalisées en 2013

Nous pouvons observer que depuis 2006 le nombre de procédures décentralisées augmente de manière constante alors que les procédures de reconnaissance mutuelle diminuent un peu plus chaque année. On peut rappeler que la procédure DCP a été mise en place seulement en 2005.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que le nombre de DCP finalisées diminue à partir de 2011 (1452 en 2010 contre 1381 en 2011, 1198 en 2012 et 1052 en 2013).

Les figures 9 et 10 présentées ci-dessous illustrent la répartition des procédures DCP et MRP en fonction des différents types de demande. On peut noter que les procédures génériques sont largement majoritaires dans les deux cas.

Les différents types de demande que l'on retrouve dans ces graphiques sont les suivantes :

- **Full Dossier** (ou Dossier complet) : correspond à une demande pour un nouveau médicament ;
- **Informed consent** : après la délivrance d'une AMM , son titulaire peut consentir à ce qu'il soit fait recours à la documentation pharmaceutique, préclinique et clinique figurant dans son dossier en vue de l'examen d'une demande relative à d'autres médicaments ayant la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique ;
- **Generic** (ou Générique) : correspond à une demande de type générique d'un médicament princeps
- **Fixed combination** (ou association fixe) : correspond à des médicaments contenant deux substances actives ou plus ;

- **Hybrid** : lorsque le médicament ne correspond pas à la définition exacte d'un médicament générique ;
- **Similar Biological** (ou Biosimilaire) : correspond à une demande générique pour un médicament biologique ;
- **Well established use** (ou Usage Médical bien établi) : correspond à un médicament contenant des substances actives qui présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

FINALISED Procedures - MRP per legal basis*

Total: 207 MRP (regarding 406 products)

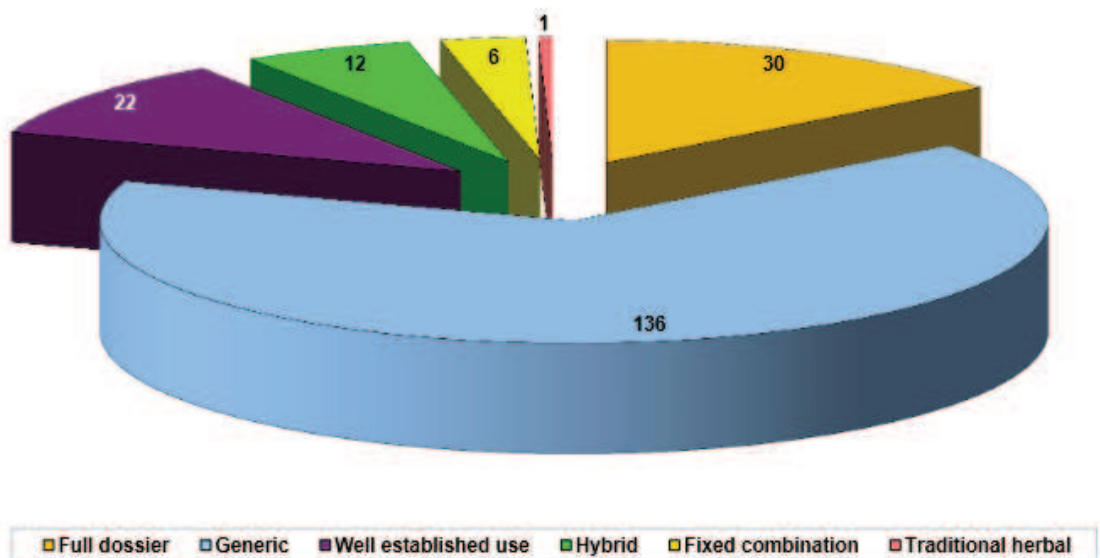


Figure 9 : Répartition des 207 MRP finalisées en 2013 par type de demande

FINALISED Procedures - DCP per legal basis*

Total: 1052 DCP (regarding 2072 products)

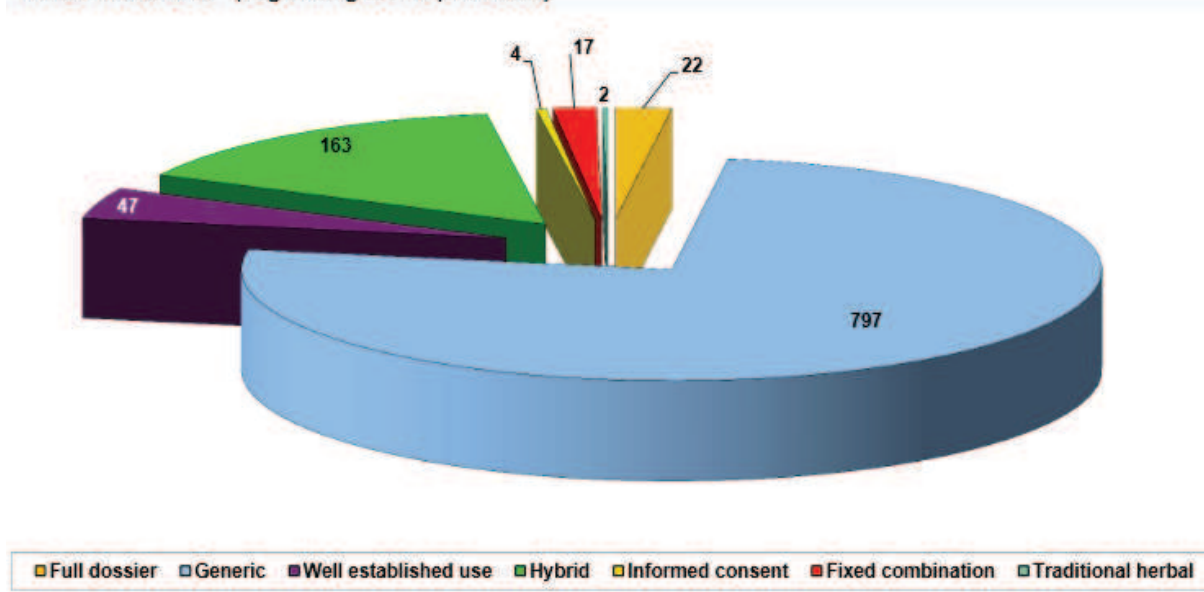


Figure 10 : Répartition des 1052 DCP finalisées en 2013 par type de demande

Les figures 11, 12, 13 et 14 présentées ci-dessous illustrent le choix des RMS en fonction du type de procédure de 2010 à 2013.

FINALISED Procedures – MRP/DCP per RMS

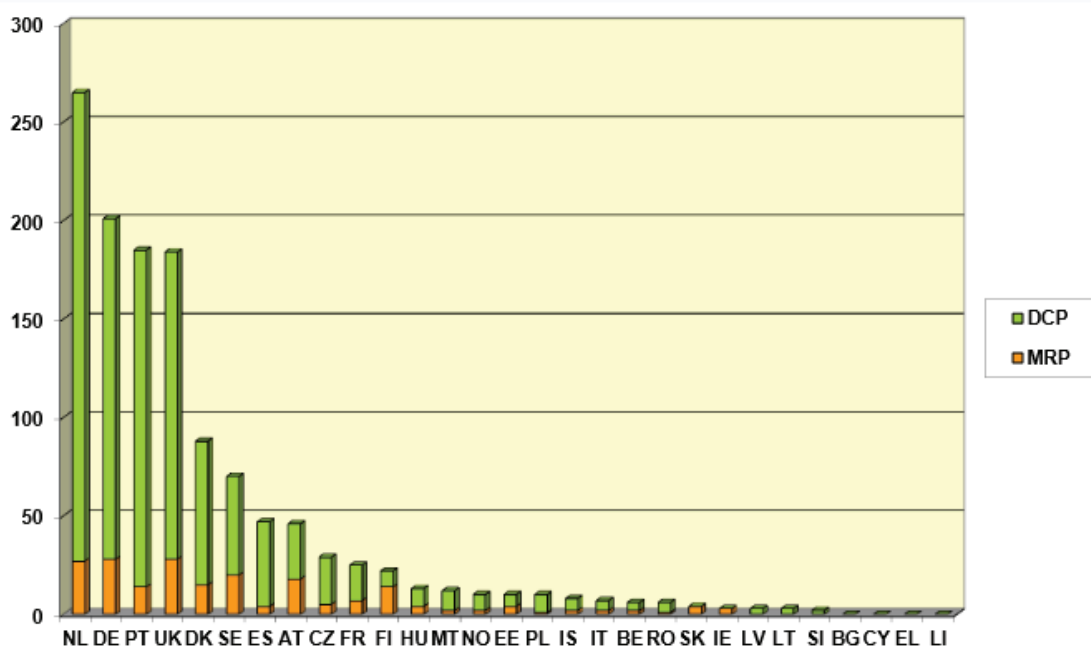


Figure 11 : Répartition des RMS en MRP et DCP sur l'année 2013

FINALISED Procedures – MRP/DCP per RMS

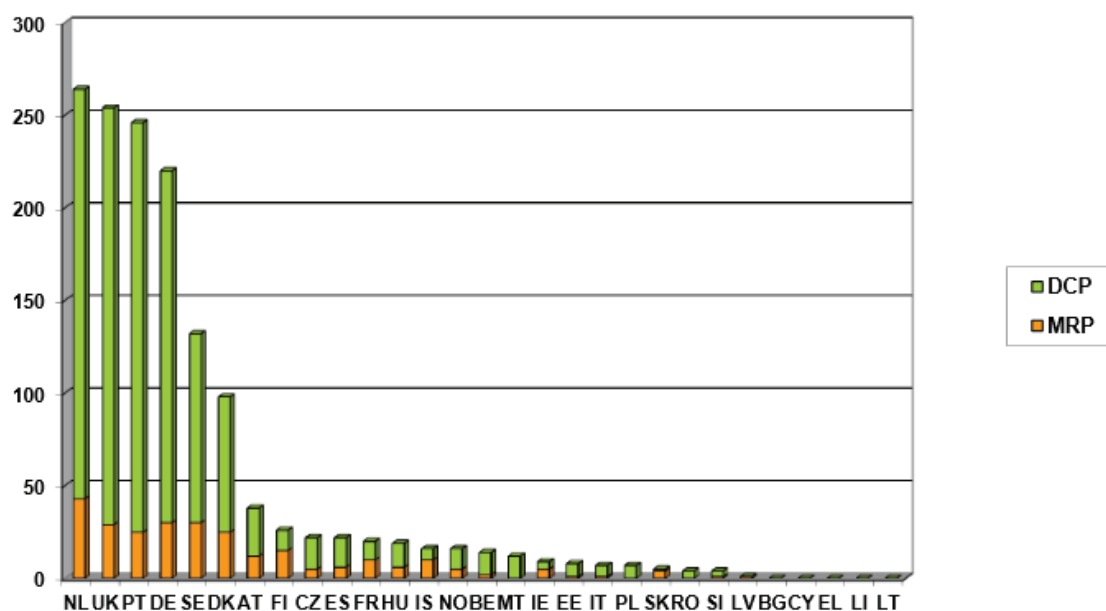


Figure 12 : Répartition des RMS en MRP et DCP sur l'année 2012

FINALISED Procedures – MRP/DCP per RMS

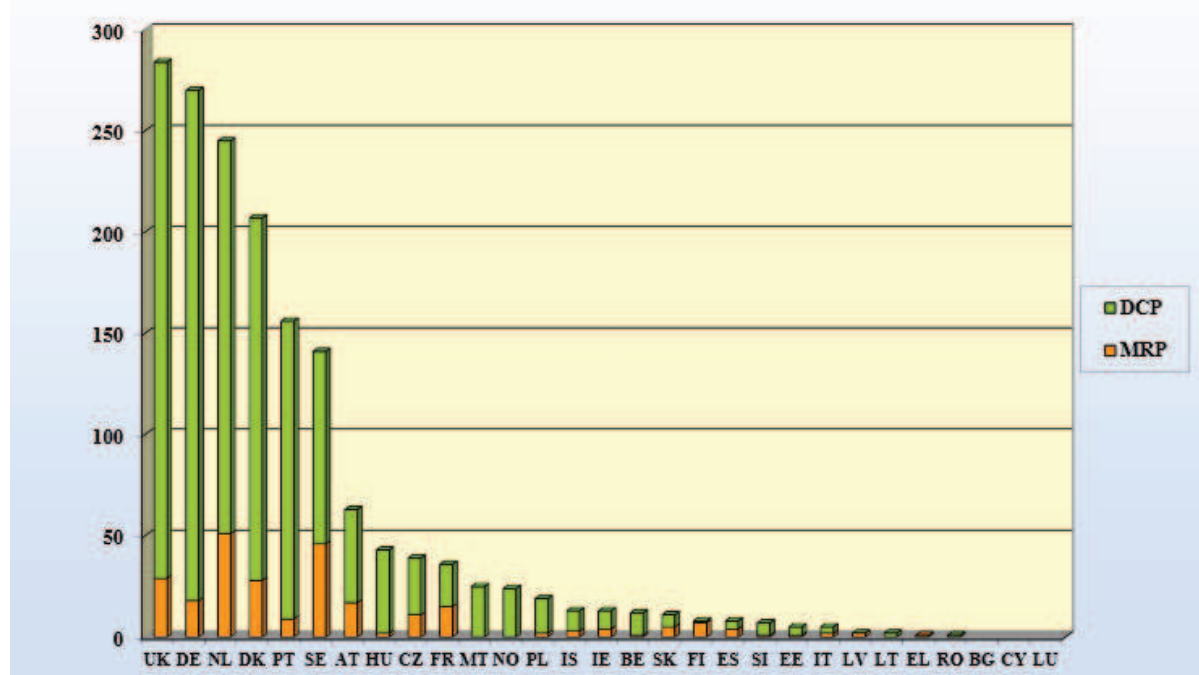


Figure 13 : Répartition des RMS en MRP et DCP sur l'année 2011

FINALISED Procedures – MRP/DCP per RMS

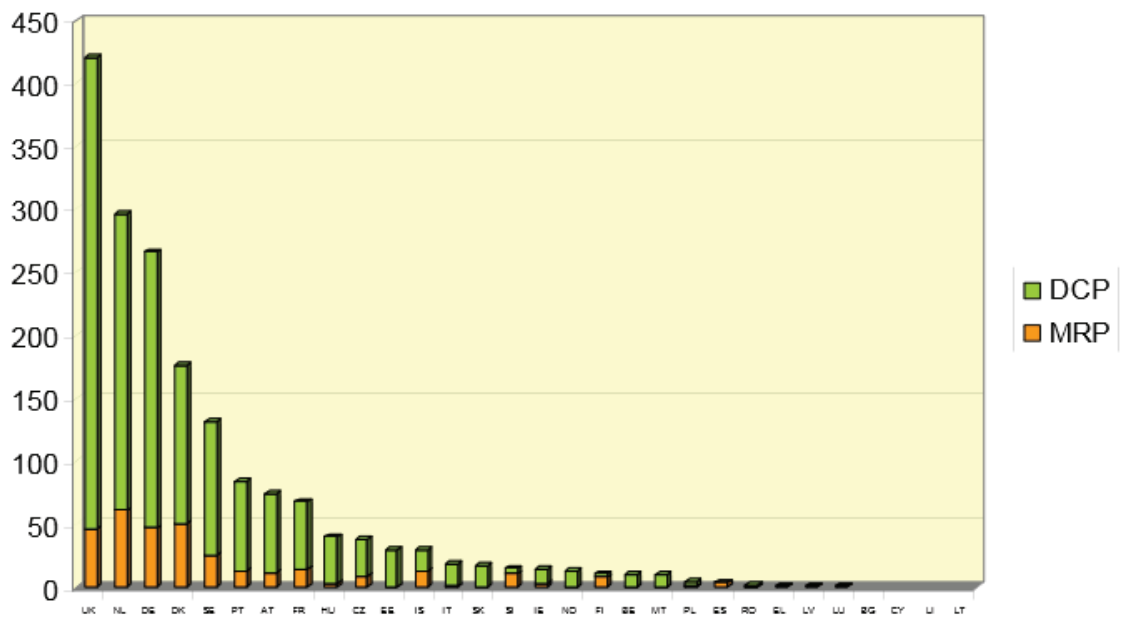


Figure 14 : Répartition des RMS en MRP et DCP sur l'année 2010

Le tableau 14 présenté ci-dessous récapitule les 10 premiers RMS choisis en DCP depuis 2010. Nous pouvons observer que les RMS préférentiellement choisis par les industriels sont le Royaume-Uni, l'Allemagne, les Pays-Bas et le Portugal.

Tableau 14 : Classement des RMS de 2010 à 2013

Classement	2010	2011	2012	2013
1	Royaume-Uni	Royaume-Uni	Royaume-Uni	Pays-Bas
2	Pays-Bas	Allemagne	Pays-Bas	Allemagne
3	Allemagne	Pays-Bas	Portugal	Portugal
4	Danemark	Danemark	Allemagne	Royaume-Uni
5	Suède	Portugal	Suède	Danemark
6	Portugal	Suède	Danemark	Suède
7	Autriche	Autriche	Autriche	Espagne
8	France	Hongrie	République Tchèque	Autriche
9	Hongrie	République Tchèque	Espagne	République Tchèque
10	République Tchèque	France	Hongrie	France

C. CAS PRATIQUE

Afin d'illustrer cette partie Stratégie d'enregistrement d'un cas pratique, prenons l'exemple de deux projets d'extension en Europe de deux médicaments injectables similaires (même substance active, même forme pharmaceutique et dosages différents).

Voici le contexte :

	Médicament X (10mg)	Médicament Y (20 mg)
Type de demande	Procédure nationale France	Procédure DCP RMS= France CMS= Royaume-Uni et Belgique
Statut	Usage médical bien établi	Usage médical bien établi
Date de dépôt initial	24/07/2009	26/06/2009
Date d'obtention AMM	FR : 07/01/2014	UK : 19/11/2012 BE : 24/01/2013 FR : 23/05/2013
RCP	Harmonisé entre les deux dosages	



Nouveaux pays visés	Belgique, Royaume-Uni, Allemagne, Autriche, Espagne, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal	Allemagne, Autriche, Irlande, Luxembourg, Pays-Bas
----------------------------	--	--

Le laboratoire pharmaceutique souhaite étendre ses premières AMM pour ces deux médicaments dans des nouveaux pays européens.

Concernant la stratégie réglementaire, le Médicament X sera enregistré dans les nouveaux pays par la procédure MRP avec la France comme RMS, puisque nous avons déjà une première AMM en France, suite à une procédure nationale. Le médicament Y sera enregistré dans les nouveaux pays par la procédure de Repeat-Use, procédure d'extension utilisée suite à une première MRP ou une première DCP. La procédure de Repeat-use suit exactement le même calendrier qu'une procédure MRP. Dans ce cas le RMS sera également la France, puisqu'elle était déjà le RMS dans la procédure DCP initiale.

Dans un souci d'harmonisation des dossiers, les deux procédures suivront le même calendrier et les dossiers seront évalués en même temps.

Avant de partir en procédure MRP ou Repeat-Use, il faut également s'assurer que les dossiers d'AMM soient à jour. Pour se faire il convient de déposer des dossiers de variation permettant de s'assurer que les dossiers consolidés seront complets et acceptés en phase de recevabilité. Il existe un type particulier de variation dans le cadre de la mise à jour du dossier en vue d'une procédure d'extension (MRP ou Repeat-Use). Celle-ci permet de déposer au sein du même dossier de variation les éléments suivants :

- Plan de Gestion de Risque (PGR) et résumé du système de pharmacovigilance (SPS)^{67, 68}: demandés dans les nouvelles demandes d'AMM depuis la mise en place en 2012 de la nouvelle réglementation relative à la pharmacovigilance
- Test de lisibilité (s'il n'a jamais été réalisé auparavant)
- Evaluation du risque environnemental (s'il n'a pas été déposé dans le dossier initial)
- Déclaration QP mise à jour (avec une nouvelle date d'audit)
- Modules 2.4 (Résumé détaillé non-clinique) et 2.5 (Résumé détaillé clinique) mis à jour (avec des références bibliographiques plus récentes)
- Données de stabilité (en vue de compléter une péremption déjà revendiquée dans le dossier d'AMM initial)

Cette variation sera donc déposée pour les médicaments X et Y dans le cadre de ces projets d'extension. A savoir également que le PGR sera évalué une fois seulement, étant

⁶⁷ Règlement (UE) n°1235/2010 du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante, ec.europa.eu

⁶⁸ Directive 2010/84/UE du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, ec.europa.eu

donné qu'il concerne une molécule (commun à plusieurs dosages). Et dans ce contexte, il sera inclus au dossier de variation du médicament Y.

De plus, comme les médicaments X et Y ont suivi deux procédures d'enregistrement distinctes, les modules 3 relatifs à la Qualité ne sont plus identiques. En effet les questions posées par les CMS (UK, BE) lors de la DCP du médicament Y ont généré des modifications dans le module 3, qui n'ont pas été impactées dans le dossier du médicament X. En conséquence, il faut prévoir dans ce cas d'aligner le module 3 du médicament X sur celui du médicament Y, qui est plus complet, afin d'éviter des questions inutiles lors de la phase européenne d'évaluation. Par conséquent, il faut prévoir de déposer des dossiers de variation en vue de cet alignement.

Le RMS, de son côté, disposera de 3 mois pour mettre à jour les rapports d'évaluation des médicaments X et Y en prenant en compte toutes ces variations.

Cette stratégie ainsi que le calendrier associé doivent bien évidemment être validés en amont avec le RMS. Dans le cas présent, une réunion à l'ANSM a permis de valider la stratégie de ces deux projets.

CONCLUSION

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique désire mettre en vente un médicament sur le marché d'un Etat membre, une autorisation de mise sur le marché (AMM) doit être délivrée par l'autorité compétente de cet Etat membre.

En vue de l'octroi de cette AMM, une demande par le biais du dépôt d'un dossier d'AMM doit être présentée auprès de l'autorité compétente.

Les données scientifiques issues des phases de Recherche et Développement sont compilées par le laboratoire pharmaceutique dans ce dossier d'AMM.

Ce dossier de demande d'AMM doit être rédigé dans un format standardisé international appelé CTD (Common Technical Document), obligatoire en Europe, au Japon et aux Etats-Unis.

En Europe, l'évaluation du dossier d'AMM est effectuée par les autorités compétentes selon des procédures d'accès au marché (procédure nationale, décentralisée, centralisée et de reconnaissance mutuelle) définies très précisément dans la réglementation européenne du médicament mise initialement en place en 1965.

La procédure centralisée, qui est obligatoire pour certains médicaments, et optionnelle pour d'autres, porte sur une autorisation valable d'emblée pour tous les pays membres de l'Union Européenne. Le laboratoire dépose son dossier auprès de l'Agence Européenne du Médicaments (EMA).

Dans la procédure de reconnaissance mutuelle, le laboratoire dépose son dossier auprès de l'autorité nationale compétente de l'un des Etats membres. Une fois l'autorisation initiale accordée dans cet Etat membre, elle peut être étendue aux autres Etats membres.

Lors de la procédure décentralisée, le laboratoire dépose son dossier simultanément auprès des autorités de tous les Etats membres concernés. L'évaluation est menée par un état choisi comme Etat membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres Etats membres en même temps.

La procédure nationale est de moins en moins utilisée : elle ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicament limitées au territoire national.

La DCP est en concurrence avec la MRP dans la stratégie des industriels. La DCP est souvent employée pour les génériques et l'avantage principal de la DCP comparé à la MRP réside dans le fait qu'elle est plus rapide, plus flexible et permet une consultation renforcée. Nous pouvons dire également que cette procédure est attractive pour les industriels car elle représente une alternative à la procédure centralisée pour accéder plus facilement au marché communautaire.

Les principaux facteurs à prendre en compte pour assurer le bon déroulement d'une procédure d'enregistrement sont les suivants :

- nature du dossier d'AMM,
- nature du médicament, la pathologie concernée et le rapport Bénéfices/Risques,
- définir la population cible, les modalités d'administration et connaître les pratiques cliniques locales des Etats Membres concernés dans la procédure d'enregistrement,
- identifier les médicaments existants et ceux en préparation,
- sélectionner le RMS et les CMS avec attention.

ANNEXES

Annexe 1 : modèle de lettre de couverture dans le cadre de procédure MRP/DCP

January 2012
CMDh/226/2007 Rev.3

<Applicant>
<Address>
<Address>
<Post code> <Town>
<Country>

<Date>
<Reference>

<National Agency>
<Address>
<Address>
<Post code> <Town>
<Country>

Subject: Submission of Application Dossier(s) for Marketing Authorisation of <Product Name(s) in the MS where the application is submitted> <Full Procedure Number(s)>

Dear Sirs,

We are pleased to submit our Application Dossier(s) for a <Mutual Recognition> / <Decentralised> Procedure which details are as follows:

Name of the medicinal product(s) (in the RMS):.....
Pharmaceutical form(s) and strength(s):
INN/active substance(s):..... ATC Code(s):

Legal Basis of the Application(s):

When appropriate, please indicate:

- Use of European Reference Medicinal Product
- If the strength(s) of the Reference MP differs between RMS/CMS Yes No
- If the pharmaceutical form(s) of the Reference MP differs between RMS/CMS Yes No
- If the indication(s) of the Reference MP differs between RMS/CMS Yes No

You will find enclosed the submission dossier as specified hereafter:

- eCTD format
Sequence number: < Four digit number >
- NeeS format
Sequence number (if used): <Four digit number>

<Number> media units per application and <number> copies are provided.

- We confirm that all future submissions for this specific product will be submitted in this same format (NeeS format may be upgraded to eCTD later).

The <eCTD><NeeS> has passed the applicant's internal technical validation (all P/F criteria passed and all BP criteria have been fulfilled up to our best knowledge) using <name and version number of the validation software>

We confirm that the electronic submission has been checked with an up-to-date and state-of-the-art virus checker.

The dossier is submitted in paper format *(Note: Full paper dossiers can only be submitted to NCAs still accepting paper submissions and should only be used exceptionally when a valid electronic format dossier really could not be provided.)*

An identical electronic copy of the paper dossier is also provided

Number of paper binders provided:

- Module 1: <xx> enclosures

- Module 2: <xx> enclosures

- Module 3: <xx> enclosures

- Module 4: <xx> enclosures

- Module 5: <xx> enclosures

Different formats (eCTD, NeeS, other electronic or paper) are submitted to different RMS/CMS (specify differences to different NSAs in text below): *(This is not recommended and do require an explanation if needed.)*
<Text field>

<- Multiple/duplicate applications are submitted.>¹

<- A transfer of ownership (MAH) for the medicinal product is to take place in the national step after finalisation of the procedure.>²

<- The relevant fees have been paid.>

<Free text field – when appropriate and if important for the validation of the application(s) additional information can be provided e.g. location of Notes to Reviewers, National file number if provided before submission etc.>

We, <Applicant>, hereby certify that the dossier submitted to the RMS and CMS(s) are fully identical.

There are, however, some different national documents <cover letter><application form><specific national requirements> that are submitted to the relevant RMS/CMS only, **outside** the eCTD/NeeS dossier

There are, however, some different national documents <cover letter><application form><specific national requirements> that are submitted to the relevant RMS/CMS only, **within** the eCTD/NeeS dossier

Yours sincerely,

<Signature>

<Name>

<Title>

<phonenumber>

<Email address>

<Email address for technical validation issues>

¹ When duplicates are not submitted simultaneously, a reference to the first application should be given.

² Confirmation that transfer during that step is possible, to be obtained from MSs concerned.

Annexe 2 : Formulaire d'application d'une nouvelle demande

APPLICATION FORM

SUMMARY OF THE DOSSIER



APPLICATION FORM : ADMINISTRATIVE DATA

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

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

DECLARATION and SIGNATURE

Product (invented) name:

Strength(s):

Pharmaceutical form:

Active Substance(s):

Applicant: Title: First name: Surname:
Address:

Person authorised for communication*, on behalf of the Applicant : Title: First name: Surname*:

It is hereby confirmed that all existing data which are relevant to the quality, safety and efficacy of the medicinal product have been supplied in the dossier, as appropriate.

It is hereby confirmed that fees will be paid/have been paid according to the national/European Union rules**.

On behalf of the applicant

Signature(s)

Title: First name: * Surname:

Function

Address: date (yyyy-mm-dd)

Email:

* Note: please attach letter of authorisation for communication/signing on behalf of the applicant in annex 5.4

** Note: if fees have been paid, attach proof of payment in Annex 5.1 - see information on fee payments on EMA/CMDh website.

Table of contents

Declaration and signature

1. TYPE OF APPLICATION

- 1.1 This application concerns
- 1.2 Orphan medicinal product information
- 1.3 Application for a change to existing marketing authorisation leading to an extension as referred to in Annex I of Regulations (EC) no 1234/2008, or any national legislation, where applicable
- 1.4 Application submitted in accordance with the following Article in Directive 2001/83/EC
- 1.5 Consideration of this application requested under the following article in Directive 2001/83/EC or Regulation (EC) N° 726/2004
- 1.6 Requirements according to Regulation (EC) No 1901/2006 ('Paediatric Regulation')

2. MARKETING AUTHORISATION APPLICATION PARTICULARS

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

3. SCIENTIFIC ADVICE

4. OTHER MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS

- 4.1 For national/MRP/DCP applications, please complete the following in accordance with Article 8(j)-(l) of Directive 2001/83/EC
- 4.2 Marketing authorisation applications for the same product in the EEA
- 4.3 For multiple/duplicate applications of the same medicinal product
- 4.4 Marketing authorisation applications for the same product outside the EEA

5. ANNEXED DOCUMENTS (where appropriate)

1. TYPE OF APPLICATION

Note: The following sections should be completed where appropriate.

1.1. THIS APPLICATION CONCERNS:

- 1.1.1. A CENTRALISED PROCEDURE** (according to Regulation (EC) No 726/2004)
 - « Mandatory scope » (Article 3(1) of Regulation (EC) No 726/2004)
 - Annex (1) (Biotech medicinal product)
 - Annex (1a) (Advanced Therapy Medicinal Product)
 - Gene therapy medicinal product
 - Somatic cell therapy medicinal product
 - Tissue engineered product
 - The product is also a
 - Combined Advanced Therapy Medicinal Product
 - Annex (3) (New active substance for mandatory indications)
 - Annex (4) (Orphan designated medicinal product)
- « Optional scope » (Article 3(2) of Regulation (EC) No 726/2004)
 - Article 3(2)(a) (New active substance)
 - Article 3(2)(b) (Significant innovation or interest of patients at EU level)
- « Generic of a Centrally Authorised Medicinal Product »
- « Marketing Authorisation including paediatric indication » (Article 28 of Regulation (EC) No 1901/2006)
- « Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) » (Article 31 of Regulation (EC) No 1901/2006)

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

CHMP Rapporteur:
 Title:
 First name:
 Surname:

CHMP Co-rapporteur:
 Title:
 First name:
 Surname:

PRAC Rapporteur:
 Title:
 First name:
 Surname:

If applicable, PRAC Co-rapporteur:
 Title:
 First name:
 Surname:

In case of Advanced Therapy Medicinal Products:

CAT Rapporteur:
 Title:
 First Name:
 Surname:

CAT Co-rapporteur:
 Title:
 First name:
 Surname:

CHMP Co-ordinator:

Title:

First name:

Surname:

CHMP Co-coordinator:

Title:

First name:

Surname:

PRAC Rapporteur:

Title:

First name:

Surname:

If applicable, PRAC Co-rapporteur:

Title:

First name:

Surname:

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

Procedure type: (from the first procedure or wave to the last one)

First use Repeat Use (please also complete section 4.2)

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

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HR*	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>
IT	<input type="checkbox"/>	LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	MT	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
PL	<input type="checkbox"/>	PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>		

* As from 01/07/2013

Proposed (or agreed) Common Renewal Date:

(For subsequent procedures or waves, copy the procedure section above)

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

- Reference Member State:
- Procedure number:
- Concerned Member State(s) (specify):

AT	<input type="checkbox"/>	BE	<input type="checkbox"/>	BG	<input type="checkbox"/>	CY	<input type="checkbox"/>	CZ	<input type="checkbox"/>	DE	<input type="checkbox"/>	DK	<input type="checkbox"/>	EE	<input type="checkbox"/>
EL	<input type="checkbox"/>	ES	<input type="checkbox"/>	FI	<input type="checkbox"/>	FR	<input type="checkbox"/>	HR*	<input type="checkbox"/>	HU	<input type="checkbox"/>	IE	<input type="checkbox"/>	IS	<input type="checkbox"/>
IT	<input type="checkbox"/>	LI	<input type="checkbox"/>	LT	<input type="checkbox"/>	LU	<input type="checkbox"/>	LV	<input type="checkbox"/>	MT	<input type="checkbox"/>	NL	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
PL	<input type="checkbox"/>	PT	<input type="checkbox"/>	RO	<input type="checkbox"/>	SE	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	SK	<input type="checkbox"/>	UK	<input type="checkbox"/>		

* As from 01/07/2013

Proposed Common Renewal Date:

- 1.1.4. A NATIONAL PROCEDURE
 - Member State:
 - If available, application number:

1.2. ORPHAN MEDICINAL PRODUCT INFORMATION

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

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

1.2.2. INFORMATION RELATING TO ORPHAN MARKET EXCLUSIVITY

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

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

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

- No
- Yes
Please specify:
 - Name, therapeutic indications, strength, pharmaceutical form of the authorised product:
 - Name of the marketing authorisation holder:
 - Marketing authorisation number(s):
 - Date of authorisation:If yes, is the medicinal product, subject of this application, considered as "similar" to any of the authorised Orphan medicinal product(s)? (as defined in Article 3 of Commission Regulation (EC) No 847/2000)
 - No (module 1.7.1 to be completed)
 - Yes (modules 1.7.1 and 1.7.2 to be completed)

Note: Repeat as necessary

1.3. APPLICATION FOR A CHANGE TO EXISTING MARKETING AUTHORISATION LEADING TO AN EXTENSION AS REFERRED TO IN ANNEX I OF REGULATIONS (EC) NO 1234/2008, OR ANY NATIONAL LEGISLATION, WHERE APPLICABLE ?

- No** (complete section 1.4. + 1.6)
- Yes** (complete sections below and also complete section 1.4. + 1.6)

Please specify:

1.3.1

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

Note:

. the applicant of the present application must be the same as the marketing authorisation holder of the existing marketing authorisation

. this section should be completed without prejudice to the provisions of Articles 8(3), 10.1, 10a, 10b, 10c, and 21 of Directive 2001/83/EC

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

- authorisation of a new pharmaceutical form
- authorisation of a new route of administration

Note:

the applicant of the present application must be the same as the marketing authorisation holder of the existing marketing authorisation

For existing marketing authorisation in the European Union / Member State where the application is made:

- Name of the marketing authorisation holder:
- Name, strength, pharmaceutical form of the existing product:
- Marketing authorisation number(s):

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

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

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

○ New active substance **

Note: . constituent of a product not yet authorised by a competent authority or by the European Union (for centralised procedure)

○ Known active substance

Note: . constituent of a product already authorised by a competent authority or the European Union
. same or different marketing authorisation holder

. * for extensions of complete applications, cross references can only be made to pre-clinical and clinical data

** *Note:* Please provide evidence and justification to support the claim of new active substance status in annex 5.23

1.4.2. ○ Article 10(1) generic application

Note: . application for a generic medicinal product as defined in Article 10(2)(b) referring to a so-called reference medicinal product with a Marketing authorisation granted in a Member State or in the Community.

. complete administrative and quality data, appropriate pre-clinical and clinical data when applicable

. refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1

Reference medicinal product:

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

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

▪ Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):

▪ Marketing authorisation holder:

▪ Date of authorisation (yyyy-mm-dd):

▪ Marketing authorisation granted by:

○ Union

○ Member State (EEA):

▪ Marketing authorisation number(s):

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

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

▪ Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):

▪ Marketing authorisation holder²:

▪ Marketing authorisation number(s):

² Should be considered the “same” as the one identified above, as per the Commission Communication (98/C 299/03) (i.e. belonging to the same mother company or group of companies or which are “licencees”)³ “Same” applicant/marketing authorisation holder: as per the Commission Communication (98/C 299/03) (i.e. belonging to the same mother company or group of companies or which are “licencees”)

- Marketing authorisation(s) granted by:

- Union
- Member State (EEA):

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

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

- Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder⁴:
- Date of authorisation (dd-mm-yyyy):
- Marketing authorisation(s) granted by:
 - Union
 - Member State (EEA):
- Marketing authorisation number(s):
- Member State of source:
- Bioavailability study(ies) reference number(s)/EudraCT number(s):

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

1.4.3 ○ Article 10(3) hybrid application

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

Reference medicinal product:

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

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

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

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

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

- Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder⁴:
- Marketing authorisation(s) granted by:
 - Union
 - Member State (EEA) :
- Marketing authorisation number(s):

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

- changes in the active substance(s)
- change in therapeutic indications

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

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

- Study reference number/EudraCT number:
- Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder⁴:
- Marketing authorisation(s) granted by:
 - Union
 - Member State (EEA):
- Marketing authorisation number(s):
- Member State of source:

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

1.4.4 ○ **Article 10(4) similar biological application**

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

Reference medicinal product:

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

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

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

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

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

- Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder⁴:
- Marketing authorisation number(s):
- Marketing authorisation(s) granted by:
 - Union
 - Member State (EEA):

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

- change(s) in the raw material(s)
- change(s) in the manufacturing process(es)

- change in therapeutic indication(s)
- change in pharmaceutical form(s)
- change in strength (quantitative change to the active substance(s))
- change in route of administration(s)
- other

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

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

- Product name, strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder⁴:
- Date of authorisation (yyyy-mm-dd):
- Marketing authorisation(s) granted by:
 - Union
 - Member State (EEA):
- Marketing authorisation number(s):

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

1.4.5 ○ **Article 10a well-established use application**

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

1.4.6 ○ **Article 10b fixed combination application**

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

1.4.7. ○ **Article 10c informed consent application**

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

Authorised product in the Union / Member State where the application is made:

- Product name, strength, pharmaceutical form
- Marketing authorisation holder:
- Marketing authorisation number(s):
- Attach letter of consent from the marketing authorisation holder of the authorised product (Annex 5.2)

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

Note: Complete application

refer to Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 1

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

1.5.1 Conditional Approval

Note: centralised procedure only according to Article 14(7) of Regulation (EC) No 726/2004 and Commission Regulation (EC) No 507/2006

1.5.2 Exceptional Circumstances

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

1.5.3 Accelerated Review

Note: centralised procedure only according to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004

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

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

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

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

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

- Sections 1.6.1, 1.6.2 and 1.6.3 not applicable for well-established use, generic, hybrid and bio-similar applications and traditional herbal medicinal products.

1.6.1. DOES THE SAME³ APPLICANT HOLD OTHER MARKETING AUTHORISATION(S) FOR A MEDICINAL PRODUCT(S) CONTAINING THE SAME ACTIVE SUBSTANCE(S) IN THE EEA?

(note:

The notion of 'global marketing authorisation' as stated in Article 6(1) 2nd subparagraph of Directive 2001/83/EC, as amended, should be taken into account for products belonging to the same³ marketing authorisation holder.

Specific considerations apply if the same active substance is used for the purpose of an orphan and a non-orphan product)

Yes

- Product name(s), strength(s), pharmaceutical form(s):
- Marketing authorisation holder(s):
- Member State/European Union where product is authorised:
- Marketing authorisation number(s):
- Date(s) of marketing authorisation(s):

Is the product(s) protected by:

a) a Supplementary Protection Certificate (SPC) under Regulation (EC) No 469/2009?

Yes No

b) a patent qualifying for an SPC? Yes No

If the answer to a) or b) above is "Yes", please complete section 1.6.2

No (Article 7 of Paediatric Regulation applies) Please complete section 1.6.3

1.6.2 DOES THIS APPLICATION RELATE TO A NEW INDICATION, NEW PHARMACEUTICAL FORM OR NEW ROUTE OF ADMINISTRATION?

Yes (Article 8 of Paediatric Regulation applies) Please, complete section 1.6.3

No

1.6.3 THIS APPLICATION INCLUDES:

PIP⁴

PIP Decision Number(s):

Product-Specific Waiver⁵

Waiver Decision Number(s):

Class waiver

Waiver Decision Number(s):

⁴ To be ticked when the PIP Opinion includes a waiver.

⁵ To be ticked only if there is a product-specific waiver opinion covering all the subsets of the paediatric population.

(Note: a copy of the PIP/Product-Specific Waiver decision, including the Paediatric Committee (PDCO) opinion and the Summary Report, is to be included in Module 1.10)

1.6.4 ARTICLE 30 (PUMA) OF THE PAEDIATRIC REGULATION APPLIES TO THIS APPLICATION:

(Note: Also applies to Extension applications of PUMA)

The application relates to a medicinal product, which is not protected by either a Supplementary Protection Certificate under Regulation (EC) No 469/2009, or by a patent which qualifies for the granting of the Supplementary Protection Certificate

PIP PIP Decision Number(s):

(Note: a copy of the PIP decision, including the PDCO opinion and the Summary Report, is to be included in Module 1.10)

1.6.5 HAS THIS APPLICATION BEEN SUBJECT TO PIP COMPLIANCE VERIFICATION?

No

Yes

If, yes, please specify the compliance document reference(s):

(Note: If available, a copy of the PDCO compliance report with, where applicable, the PDCO opinion or the document issued by the national competent authority is to be included in Module 1.10)

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

Procedure Number(s):

2. MARKETING AUTHORISATION APPLICATION PARTICULARS

2.1. Name(s) and ATC code

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

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

2.1.2 Name of the active substance(s):

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

2.1.3 Pharmacotherapeutic group (Please use current ATC code):

ATC Code: _____ **Group:** _____

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

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

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

Pharmaceutical form:

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

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

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

(Duplicate section 2.2.3 as needed)

For each container give:

Description:

Container	Material	Closure

Administration device:

For each type of pack give:

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

2.2.3.2 Proposed shelf life:

2.2.3.3 Proposed shelf life (after first opening container):

2.2.3.4 Proposed shelf life (after reconstitution or dilution):

2.2.3.5 Proposed storage conditions:

2.2.3.6 Proposed storage conditions after first opening:

Attach list of Mock-ups or Samples/specimens sent with the application, as appropriate (see EMA/CMDh websites) (Annex 5.17).

2.2.4 The medicinal product incorporates, as an integral part, one or more medical devices within the meaning of Article 1(2)(a) of Directive 93/42/EEC or one or more active implantable medical devices within the meaning of Article 1(2)(c) of Directive 90/385/EEC

2.2.4.1.: Manufacturer of the device (for manufacturers outside the EEA, please add the authorised representative):

Name of contact person:
 Title: First name: Surname:

Address:
 Postcode:
 Country:
 Telephone:

Fax:

E-mail:

2.2.4.2.: Device(s) identification

Name of the device(s):

Serial numbers or other indications necessary to delimit precisely the device(s) incorporated:

2.2.4.3.: CE mark

Does the device(s) have a CE mark?

No Yes

If yes, please add the Manufacturers declaration of conformity in module 3.2.R of the EU-CTD.

2.2.4.4.: Notified Body

Is the device(s) covered by certificates issued by a Notified Body?

No Yes

If yes, please add the certificate(s) in module 3.2.R of the EU-CTD.

Please indicate for each Notified Body involved:
(For combined ATMPs, identify a Notified Body in any case)

Name of the Notified Body:

Notified Body Number:

Name of contact person:

Title: First name: Surname:

Address:

Postcode:

Country:

Telephone:

Fax:

E-Mail:

2.3 Legal status

2.3.1 Proposed dispensing/classification

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

subject to medical prescription

European Union/Member State(s):

not subject to medical prescription

Revision (10) 18 /34

European Union/Member State(s):

2.3.2 For products subject to medical prescription:

- product on prescription which **may** be renewed (if applicable)
Member State(s):
- product on prescription which **may not** be renewed (if applicable)
Member State(s):
- product on **special** prescription*
European Union/Member State(s):
- product on **restricted** prescription*
European Union/Member State(s):

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

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

2.3.3 Supply for products not subject to medical prescription

- supply through pharmacies only
Member State(s):
- supply through non-pharmacy outlets and pharmacies (if applicable)
Member State(s):

2.3.4 Promotion for products not subject to medical prescription

- promotion to health care professionals only
Member State(s):
- promotion to the general public and health care professionals
Member State(s):

2.4. Marketing authorisation holder / Contact persons / Company

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

Centralised procedure

(Company) Name:

Address:

Postcode:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

Contact person at this address:

Title: First name: Surname:

National procedure including mutual recognition/decentralised procedure

Member State(s):

(Company) Name:

Address:

Postcode:

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

Title: First name: Surname:

Company name: Address:

Postcode:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

If different to 2.4.1 above, attach a letter of authorisation (Annex 5.4)

2.4.4 Summary of the applicant pharmacovigilance system

Qualified person in the EEA for Pharmacovigilance

Title: First name: Surname:

Company name:

Address:

Postcode:

Country:

24 H Telephone:

Telefax:

E-Mail:

The above-mentioned qualified person resides⁶ and operates in the EEA

The qualified person is registered with Eudravigilance

Pharmacovigilance system master file

Number:

Address:

Postcode:

Country:

Note: For Risk Management Plan, see module 1, section 1.8.2.

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

European Union/ Member State(s) where application is made:

Name of contact person:

Title: First name: Surname:

Company name:

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

Revision (10) 21 /34

Address:
Postcode:
Country:
Telephone:
Telefax:
E-Mail:

2.5 Manufacturers

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

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

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

Manufacturing Authorisation number:

Attach copy of manufacturing authorisation(s) (Annex 5.6)

or

Enter EudraGMP Manufacturing Authorisation reference:

If available:

Attach latest GMP certificate (Annex 5.9)

or

Enter EudraGMP certificate reference number:

2.5.1 b) Official batch release for Blood Products and Vaccines :

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

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

2.5.1.1 Contact person in the EEA for product defects and recalls

Title: First name: Surname:
Address:
Postcode:

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

2.5.1.2 Batch control Testing arrangements

Site(s) in the EEA or in countries where an MRA or other European Union arrangements apply,

where batch control testing takes place as required by Article 51 of Directive 2001/83/EC:

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

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

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

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

(Note: including manufacturing sites of any diluent/solvent presented in a separate container but forming part of the medicinal product, quality control / in-process testing sites, immediate and outer packaging and importer(s). For each site provide the relevant information.)

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

Brief description of functions performed:

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

• Site(s) is in the EEA:

- Manufacturing authorisation number

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

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

• Site(s) is outside the EEA:

If available, D-U-N-S number⁷:

Attach document equivalent of manufacturing authorisation in accordance with Article 8.3 (k) of Directive 2001/83/EC (Annex 5.6)

- Has the site been inspected for GMP Compliance by an EEA authority or by an authority of countries where MRA or other European Union arrangements apply within the terms of the agreement?

no yes

If yes, please

Attach latest GMP certificate in Annex 5.9

or

Enter EudraGMP certificate reference number:

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

no yes

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

2.5.3 Manufacturer(s) of the active substance(s) and site(s) of manufacture

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

Active Substance:

Company name:

Address:

Postcode:

Country:

Telephone:

Telefax:

E-Mail:

Brief description of manufacturing steps performed by manufacturing site:

Attach flow-chart indicating the sequence and activities of the different sites involved in the

⁷ The Data Universal Numbering System (D-U-N-S) is a system developed by Dun & Bradstreet (D&B) which assigns a unique digit numeric identifier to a single business entity. It is used in this case to facilitate the identification of manufacturing sites outside of EEA

manufacturing process, including batch control sites (Annex 5.8)

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

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

If yes, please

Attach latest GMP certificate in Annex 5.9

or

Enter EudraGMP certificate reference number:

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

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

- Has a Ph.Eur. Certificate of suitability been issued for the active substance(s):
 no yes Provide copy in Annex 5.10

If yes, please provide the following information:

- name of the CEP holder:
- name of the manufacturer if different from the above:
- CEP number:
- date of last update (yyyy-mm-dd):

- Is an Active Substance Master File to be used for the active substance(s)?
 no yes

If yes, please provide the following information:

- name of the ASMF holder:
- name of the manufacturer if different from the above:
- EU ASMF reference number if available:
- National ASMF reference number: (when applicable and only if EU ASMF reference number is not available):
- applicant part version number:
- date of submission (yyyy-mm-dd):
- date of last update (yyyy-mm-dd):

- attach letter of access for European Union/Member State authorities where the application is made (see "European ASMF procedure for active ingredients") (Annex 5.10)

- attach copy of confirmation from the manufacturer of the active substance to inform the applicant in case of modification of the manufacturing process or specifications according to Annex I of Directive 2001/83/EC (Annex 5.11)

- Is an EMA certificate for a Vaccine Antigen Master File (VAMF) issued or submitted in accordance with Directive 2001/83/EC Annex I, Part III, being used for this MAA?

no yes Provide copy in Annex 5.20

If yes,

- substance name:

- name of the VAMF Certificate Holder/ VAMF Applicant:

- reference number of Application/ Certificate:

- date of submission (if pending) (yyyy-mm-dd):

- date of approval or last update (if approved) (yyyy-mm-dd):

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

2.5.4 Contract companies used for clinical trial(s) on bioavailability or bioequivalence or used for the validation of blood product manufacturing processes.

For each contract company, state where analytical tests are performed and where clinical data are collected and give:

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

2.6 Qualitative and quantitative composition

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

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

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

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

etc.

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

etc.

*Note: * only one name for each substance should be given in the following order of priority: INN**, Ph.Eur., National Pharmacopoeia, common name, scientific name*

*** the active substance should be declared by its recommended INN, accompanied by its salt or hydrate form if relevant (for further details, consult the Guideline on the SPC)*

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

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

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

NONE

Name	Function*			Animal origin susceptible to TSE**	Other animal origin	Human origin	Certificate of suitability for TSE (state number)
	AS	EX	R				
1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
etc.							

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

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

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

no yes Provide copy in Annex 5.21

If yes,

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

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

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

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

No Yes

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

No Yes

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

3. SCIENTIFIC ADVICE

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

No Yes

If yes,

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

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

No Yes

If yes,

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

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

4 OTHER MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS

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

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

yes no

If yes, section 4.2. must be completed

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

yes no

If yes, section 4.2 must be completed and copy of authorisation provided

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

yes no

If yes, please elaborate:

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

yes no

If yes, section 4.2 must be completed

**Note: "same product" means same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are "licensees".*

*** Note: This is covering applications submitted at an earlier time or in parallel to this application if not already listed under 1.1.2 or 1.1.3.*

4.2. MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS FOR THE SAME PRODUCT IN THE EEA (same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are “licensees”. *Note: refer to Commission Communication 98/C229/03*

Authorised

country:
date of authorisation (yyyy-mm-dd):
invented name:
marketing authorisation number:
procedure number for MRP/DCP (if applicable)

Attach marketing authorisation (Annex 5.15)

Submitted (which are not considered as a multiple/duplicate application – see Section 4.3)

country:
date of submission (yyyy-mm-dd):
procedure number for MRP/DCP (if applicable):

Refused

country:
date of refusal (yyyy-mm-dd):
procedure number for MRP/DCP (if applicable):
reason for refusal

Withdrawn (by applicant before authorisation)

country:
date of withdrawal (yyyy-mm-dd):
invented name:
reason for withdrawal:
procedure number for MRP/DCP (if applicable):

Withdrawn (by applicant after authorisation)

country:
date of withdrawal (yyyy-mm-dd):
authorisation number:
reason for withdrawal:
invented name:
procedure number for MRP/DCP (if applicable):

Suspended/revoked (by competent authority)

country:
date of suspension/revocation (yyyy-mm-dd):
reason for suspension/revocation:
invented name:
procedure number for MRP/DCP (if applicable):

4.3 FOR MULTIPLE/DUPLICATE APPLICATIONS OF THE SAME MEDICINAL PRODUCT:

Multiple/duplicate applications (submitted simultaneously or subsequently to the original product) for:

Name of the other product(s):

Date of application(s) (yyyy-mm-dd):

Applicant(s):

Procedure number for MRP/DCP (if applicable):

Attach copy of letter from Commission services, for centralised procedures only (Annex 5.16)

4.4. MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS FOR THE SAME PRODUCT OUTSIDE THE EEA

(i.e. from applicants belonging to the same mother company or group of companies OR which are "licensees". Same qualitative and quantitative composition in active substance(s) and having the same pharmaceutical form.)

Authorised

country:

date of authorisation (yyyy-mm-dd):

invented name:

Pending

country:

date of submission (yyyy-mm-dd):

Refused

country:

date of refusal (yyyy-mm-dd):

reason for refusal

Withdrawn (by applicant before authorisation)

country:

date of withdrawal:

invented name:

reason for withdrawal (yyyy-mm-dd):

Withdrawn (by applicant after authorisation)

country:

date of withdrawal (yyyy-mm-dd):

authorisation number:

reason for withdrawal:

invented name:

Suspended/revoked (by competent authority)

country:

date of suspension/revocation (yyyy-mm-dd):

reason for suspension/revocation:

trade name:

5. ANNEXED DOCUMENTS (WHERE APPROPRIATE)

- 5.1 Proof of payment
- 5.2 Informed consent letter of marketing authorisation holder of authorised medicinal product.
- 5.3 Proof of establishment of the applicant in the EEA.
- 5.4 Letter of authorisation for communication on behalf of the applicant/MAH.
- 5.5 (empty)
- 5.6 Manufacturing Authorisation required under Article 40 of Directive 2001/83/EC (or equivalent, outside of the EEA where MRA or other European Union arrangements apply); any proof of authorisation in accordance with Article 8.3(k) of Directive 2001/83/EC.
- 5.7 Copy of the 'Qualification of SME Status'.
- 5.8 Flow-chart indicating all manufacturing and control sites involved in the manufacturing process of the medicinal product and the active substance.
- 5.9 GMP certificate(s) or other GMP statement(s); Where applicable a summary of other GMP inspections performed.
- 5.10 Letter(s) of access to Active Substance Master File(s) or copy of Ph. Eur. Certificate(s) of Suitability.
- 5.11 Copy of written confirmation from the manufacturer of the active substance to inform the applicant in case of modification of the manufacturing process or specifications according to Annex I of Directive 2001/83/EC.
- 5.12 Ph. Eur. Certificate(s) of suitability for TSE.
- 5.13 Written consent(s) of the competent authorities regarding GMO release in the environment.
- 5.14 Scientific Advice given by CHMP and/or by member state(s).
- 5.15 Copy of Marketing Authorization(s) required under Article 8(j)-(L) of Directive 2001/83/EC in the EEA and the equivalent in third countries on request (a photocopy of the pages which give the marketing authorization number, the date of authorisation and the page which has been signed by the authorizing competent authority will suffice).
- 5.16 Letter by Commission services regarding multiple applications.
- 5.17 List of Mock-ups or Samples/specimens sent with the application, as appropriate (see EMA/CMDh websites).
- 5.18 Copy of the Orphan Designation Decision.
- 5.19 List of proposed (invented) names and marketing authorisation holders in the concerned member states.
- 5.20 Copy of EMA certificate for a Vaccine Antigen Master File (VAMF).
- 5.21 Copy of EMA certificate for a Plasma Master File (PMF).
- 5.22 For each active substance, attach a declaration(s) from the Qualified Person of the manufacturing authorisation holder in Section 2.5.1 and from the Qualified Person of each of the manufacturing authorisation holders (i.e. located in EEA) listed in Section 2.5.2 where the active substance is used as a starting material that the active substance is manufactured in compliance with the principles and guidelines of good manufacturing practice for starting materials. Alternatively, such declaration may be signed by one Qualified Person on behalf of all QPs involved (provided this is clearly indicated). The declaration should refer to an audit and the date of the audit.
- 5.23 Evidence and justification to support the claim of new active substance status in the Union for applications based on Article 8(3) of Directive 2001/83/EC.

Annexe 3 : Modèle de l'information produit (applicable aux procédures européennes

MRP et DCP)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

<▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<{Nom (de fantaisie) dosage forme pharmaceutique}>

<{Nom (de fantaisie) et noms associés (voir Annexe I) dosage forme pharmaceutique}>
<[Voir annexe I - A compléter au niveau national] [For referral procedures]>

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<Excipients>

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

<[A compléter au niveau national] [For referral procedures, as appropriate]>

3. FORME PHARMACEUTIQUE

<[A compléter au niveau national]>

<La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.>

<La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.>

<Le comprimé peut être divisé en doses égales.>

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

<Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.>

<{X} est indiqué chez les <adultes> <nouveaux-nés> <nourrissons> <enfants> <adolescents> <âgés de {x à y}> <ans> <mois>.>

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

<<La sécurité< <ct> <l'efficacité> de {X} chez les enfants âgés de {x à y} <mois> <ans> {ou tout autre sous-groupe pertinent, par exemple, selon le poids, l'âge pubertaire, le genre} <n'a pas> <n'ont pas> <encore> été <établie(s)>.>

<Aucune donnée n'est disponible.>

<Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique <4.8> <5.1> <5.2> mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.>

<{X} ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de {x à y} <ans> <mois> [ou tout autre sous-groupe pertinent, par exemple, selon le poids, l'âge pubertaire, le genre] en raison de problème(s) <d'efficacité> <de sécurité>.>

<Il n'y a pas d'utilisation justifiée de {X} <dans la population pédiatrique> <chez les enfants âgés de {x à y} <mois> <ans> {ou tout autre sous-groupe pertinent, par exemple, selon le poids, l'âge pubertaire, le genre} <dans l'indication ...>>

<{X} est contre-indiqué chez les enfants âgés de {x à y} <ans> <mois> [ou tout autre sous-groupe pertinent, par exemple, selon le poids, l'âge pubertaire, le genre] <dans l'indication ...> (voir rubrique 4.3).>

Mode d'administration

<Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament>

<Pour les instructions concernant la <reconstitution> <dilution> du médicament avant administration, voir la rubrique <6.6> <et> <la rubrique 12>.>

4.3 Contre-indications

<Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 <ou {nom(s) du (des) résidu(s)}>.>

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

<Population pédiatrique>

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

<Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.>

<Population pédiatrique>

<Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.>

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

[For Pregnancy and lactation statements see [Appendix I](#).]

<Grossesse>

<Allaitement>

<Fertilité>

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

<{Nom de fantaisie} n'a <aucun effet ou qu'un effet négligeable> <une influence mineure> <une influence modérée> <une influence importante> sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.>

<Sans objet.>

4.8 Effets indésirables

[MedDRA frequency convention and system organ class database, see [Appendix II](#).]

<Population pédiatrique>

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V*](#).

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

4.9 Surdosage

<Population pédiatrique>

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : {classe}, code ATC : {code} <non encore attribué>

<{Nom de fantaisie} est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de : {Nom de l'état membre/Agence}>.

<Mécanisme d'action>

<Effets pharmacodynamiques>

<Efficacité et sécurité clinique>

<Population pédiatrique>

<L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec <{Nom (de fantaisie)}> [ou pour les génériques: <le médicament de référence contenant {nom de la (des) substance(s) active(s)}>] dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique {conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique, dans l'indication autorisée} (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).>

<L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec <{Nom (de fantaisie)}> [ou pour les génériques: <le médicament de référence contenant {nom du(des) substance (s) active(s)}>] dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique {conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique, dans l'indication autorisée} (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).>

<Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie <qu'en raison de la rareté de cette maladie> <que pour des raisons scientifiques> <que pour des raisons éthiques> il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.
{Nom de l'état membre/Agence} réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.>

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

<Absorption>

<Distribution>

<Biotransformation>

<Elimination>

<Linéarité/non-linéarité>

<Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique>

5.3 Données de sécurité préclinique

<Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.>

<Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.>

<Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.>

<Evaluation du risque environnemental>

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

<Néant>

<[A compléter au niveau national]> [For referral procedures, as appropriate]

6.2 Incompatibilités

<Sans objet.>

<En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.>

<Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique <6.6.> <et dans la rubrique <12.>>

<[A compléter au niveau national]> [For referral procedures, as appropriate]

6.3 Durée de conservation

<...> <6 mois> <...> <1 an> <18 mois> <2 ans> <30 mois> <3 ans> <...>

<[A compléter au niveau national]> [For referral procedures, as appropriate]

6.4 Précautions particulières de conservation

[For Storage condition statements see [Appendix III](#)]

<Pour les conditions de conservation du médicament après <reconstitution> <dilution> <première ouverture>, voir la rubrique 6.3.>

<[A compléter au niveau national]> [For referral procedures, as appropriate]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

<Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.>

<[A compléter au niveau national]> [For referral procedures, as appropriate]

6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>

<Utilisation dans la population pédiatrique>

<Pas d'exigences particulières <pour l'élimination>.>

<Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.>

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

<[A compléter au niveau national]>

<{Voir annexe I - A compléter au niveau national}> *[For referral procedures]*

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

<[A compléter au niveau national]>

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

<Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}>

<[A compléter au niveau national]>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

<{JJ/MM/AAAA}>

<{JJ mois AAAA}>

<[A compléter au niveau national]>

<11. DOSIMETRIE>

<12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES>

<Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.>

<Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {Nom de l'état membre/Agence}>.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR [L'EMBALLAGE EXTERIEUR] ET SUR [LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE]

{NATURE/TYPE}

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<{Nom (de fantaisie) dosage forme pharmaceutique}>

<{Nom (de fantaisie) et noms associés (voir Annexe I) dosage forme pharmaceutique}>

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]> [For referral procedures]

{Substance active}

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

<[A compléter au niveau national]> [For referral procedures, as appropriate]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

<[A compléter au niveau national]> [For referral procedures, as appropriate]

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

[For terms on Batch number and Expiry date see Appendix IV]

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[For Storage condition statements see Appendix III]

<[A compléter au niveau national]> [For referral procedures, as appropriate]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

<[A compléter au niveau national]>

<[A compléter au niveau national]> *[For referral procedures]*

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

<[A compléter au niveau national]>

13. NUMERO DU LOT

[For terms on Batch number and Expiry date see Appendix IV]

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

<[A compléter au niveau national]>

15. INDICATIONS D'UTILISATION

<[A compléter au niveau national]> *[For referral procedures]*

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

<Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée>

<[A compléter au niveau national]> *[For referral procedures]*

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

{NATURE/TYPE}

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

{Nom (de fantaisie), dosage forme pharmaceutique }

<{Nom (de fantaisie) et noms associés (voir Annexe I) dosage forme pharmaceutique}>

<{Voir annexe I - A compléter au niveau national}> *[For referral procedures]*

{substance active}

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

<{A compléter au niveau national}>

<{Voir annexe I - A compléter au niveau national}> *[For referral procedures]*

{Nom}

3. DATE DE PEREMPTION

[For terms on Batch number and Expiry date see Appendix IV]

4. NUMERO DU LOT

[For terms on Batch number and Expiry date see Appendix IV]

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

{NATURE/TYPE}

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

{Nom (de fantaisie), dosage forme pharmaceutique }

<{Nom (de fantaisie) et noms associés (voir Annexe I) dosage forme pharmaceutique}>

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]> *[For referral procedures]*

{Substance active}

{Voie d'administration}

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

[For terms on Batch number and Expiry date see Appendix IV]

4. NUMERO DU LOT

[For terms on Batch number and Expiry date see Appendix IV]

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

<[A compléter au niveau national]> *[For referral procedures, as appropriate]*

6. AUTRES

NOTICE

Notice : information du <patient> de <l'utilisateur>

<{(Nom (de fantaisie) dosage forme pharmaceutique)}>
<{Nom (de fantaisie) et noms associés (voir Annexe I) dosage forme pharmaceutique)}>
<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]> [For referral procedures]

{substance(s) active(s)}

<▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.>

<Veillez lire attentivement cette notice avant <de prendre> <d'utiliser> ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.>

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez <votre médecin> <> <ou> <votre pharmacien> <ou votre infirmier/ère>.
- <- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.>
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à <votre médecin> <> <ou> <votre pharmacien> <ou votre infirmier/ère>. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.>

<Veillez lire attentivement cette notice avant <de prendre> <d'utiliser> ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.>

Vous devez toujours <prendre> <utiliser> ce médicament en suivant scrupuleusement les informations fournies dans cette notice ou par <votre médecin> <> <ou> <votre pharmacien> <ou votre infirmier/ère>.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Adressez-vous à votre pharmacien pour tout conseil ou information.
- Si vous ressentez l'un des effets indésirables, parlez-en à <votre médecin> <> <ou> <votre pharmacien> <ou votre infirmier/ère>. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.>
- Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien <après {nombre de jours}>.>

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que X et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> X
3. Comment <prendre> <utiliser> X
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver X
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que X et dans quel cas est-il utilisé ?

<Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien <après {nombre de jours}>.>

2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> X ?

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais X< :>

- <si vous êtes allergique à (aux){la substance(s) active (s)} ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6).>

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin <ou> <> <pharmacien> <ou> <infirmier/ère> avant <de prendre> <d'utiliser> X.

Enfants <et adolescents>

Autres médicaments et X

<Informez votre <médecin> <ou> <pharmacien> si vous <prenez> <utilisez>, avez récemment <pris> <utilisé> ou pourriez <prendre> <utiliser> tout autre médicament.>

X avec <des aliments> <et> <> <boissons> <et> <de l'alcool>

Grossesse <et> <> allaitement <et fertilité>

<Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre <médecin> <ou> <pharmacien> avant de prendre ce médicament.>

Conduite de véhicules et utilisation de machines

<X contient {nommer le/les excipient(s)}>

<[A compléter au niveau national]> *[For referral procedures, as appropriate]*

3. Comment <prendre> <utiliser> X ?

<Veillez à toujours <prendre> <utiliser> ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin <ou> <pharmacien>. Vérifiez auprès de <votre médecin> <ou> <pharmacien> en cas de doute.>

<La dose recommandée est de...>

<Veillez à toujours <prendre> <utiliser> ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre <médecin> <> <ou> <pharmacien> <ou> <infirmier/ère>. Vérifiez auprès de <votre médecin> <ou> <> <pharmacien> ou <infirmier/ère> en cas de doute.>

<La dose recommandée est de...>

<Utilisation chez les enfants <et les adolescents>>

<La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé si vous éprouvez des difficultés à l'avaler en entier.>

<Le comprimé peut être divisé en doses égales.>

<La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.>

<Si vous avez <pris> <utilisé> plus de X que vous n'auriez dû>

<Si vous oubliez <de prendre> <d'utiliser> X>

<Ne prenez pas de dose double pour compenser <le comprimé> <la dose> <...> que vous avez oublié de prendre.>

<Si vous arrêtez <de prendre> <d'utiliser> X>

<Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations <à votre médecin> <> <ou> <à votre pharmacien> <ou à votre infirmier/ère>.>

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

<Effets indésirables supplémentaires chez les enfants <et les adolescents>>

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à <votre médecin> <ou> <votre pharmacien> <ou à votre infirmier/ère>. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#)*. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

5. Comment conserver X

[For Storage condition statements see Appendix III]

<[A compléter au niveau national]> [For referral procedures, as appropriate]

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur <l'étiquette> <l'emballage> <le flacon> <...> <après {abréviation utilisée pour la date d'expiration}> <La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois>.

<N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez {description de signes visibles de détérioration}>.

<Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout <ni avec les ordures ménagères>. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.>

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient X

- La (es) substance(s) active(s) est (sont)...
 - L (es) autre(s) composant(s) <(excipient(s))> est (sont)...
- <[A compléter au niveau national]> [For referral procedures, as appropriate]

Aspect de X et contenu de l'emballage extérieur

<[A compléter au niveau national]> [For referral procedures, as appropriate]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

<[A compléter au niveau national]>
<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]> [For referral procedures]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<Ce médicament est autorisé dans les États membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :>

<{Nom de l'état membre}> <{Nom du médicament}>

<{Nom de l'état membre}> <{Nom du médicament}>

<[Voir annexe I - A compléter au niveau national]> *[For referral procedures, as appropriate]*

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.

<[A compléter au niveau national]>

<Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie <qu'en raison de la rareté de cette maladie> <que pour des raisons scientifiques> <que pour des raisons éthiques> il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'état membre/Agence réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.>

<Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {Nom de l'état membre/Agence}>.

<----->

>

<Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :>

Annexe 4 : Exemple de CEP



European Directorate for the
Quality of Medicines & HealthCare

Certification of Substances Division



Certificate of suitability
No. R1-CEP 2002-[redacted]-Rev 04

1 *Name of the substance:*

2 [redacted]

3 *Name of holder:*

4 [redacted]
5 [redacted]
6 [redacted]

7 *Site(s) of production:*

8 [redacted]
9 [redacted]
10 [redacted]

11 **THIS CERTIFICATE SUPERSEDES THE PREVIOUS CERTIFICATE**
12 **R1-CEP 2002-[redacted]-REV 03**

13 After examination of the information provided on the manufacturing method and
14 subsequent processes (including purification) for this substance on the site(s) of
15 production mentioned above, we certify that the quality of the substance is suitably
16 controlled by the current version of the monograph [redacted] no. [redacted] of the
17 European Pharmacopoeia, current edition including supplements, only if it is
18 supplemented by the test(s) mentioned below, based on the analytical procedure(s)
19 given in annex.

20 – Test for residual solvents by gas chromatography (Annex 1)
21 Hexane not more than 290 ppm

22 The re-test period of the substance is 5 years if stored in a double low-density
23 polyethylene bag with a desiccant bag placed in a fibre drum.


24 The holder of the certificate has declared the absence of use of material of human or
25 animal origin in the manufacture of the substance.

26 The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the
27 quality, safety or efficacy of the substance.

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu
Internet: <http://www.edqm.eu>



- 28 Manufacture of the substance shall take place in accordance with the Good
 29 Manufacturing Practice and in accordance with the dossier submitted.
- 30 Failure to comply with these provisions will render this certificate void.
- 31 This certificate is renewed from 21 July 2008 according to the provisions of Resolution
 32 AP-CSP (93) 5 as amended, and of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC
 33 and any subsequent amendment, and the related guidelines.
- 34 This certificate has one annex of 2 pages.
 35 This certificate has:
 36 lines.


 On behalf of the
 Director of EDQM



Strasbourg, 5 July 2012

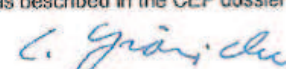
DECLARATION OF ACCESS (to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)

as holder of the certificate of suitability
 R1-CEP 2002- Rev 04 for

hereby authorises
(name of the pharmaceutical company)

to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following
 Marketing Authorisation(s): *(name of product(s) and marketing number(s), if known)*

The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier
 have been made since the granting of this version of the certificate.

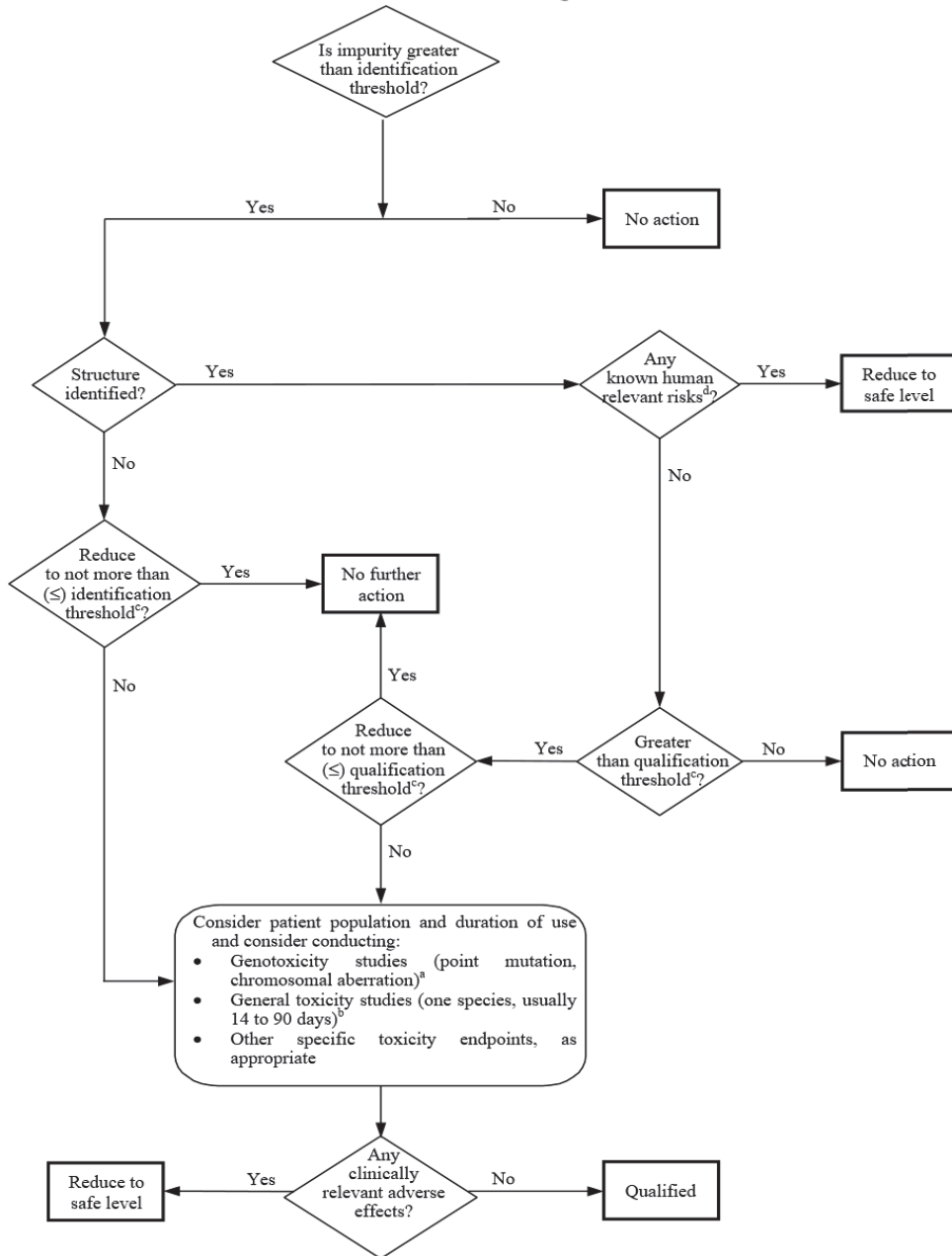
Date and Signature (of the CEP holder):
 02-Aug-2012 
 Dr. Christian Graenicher

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)
 Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu
 Internet: <http://www.edqm.eu>



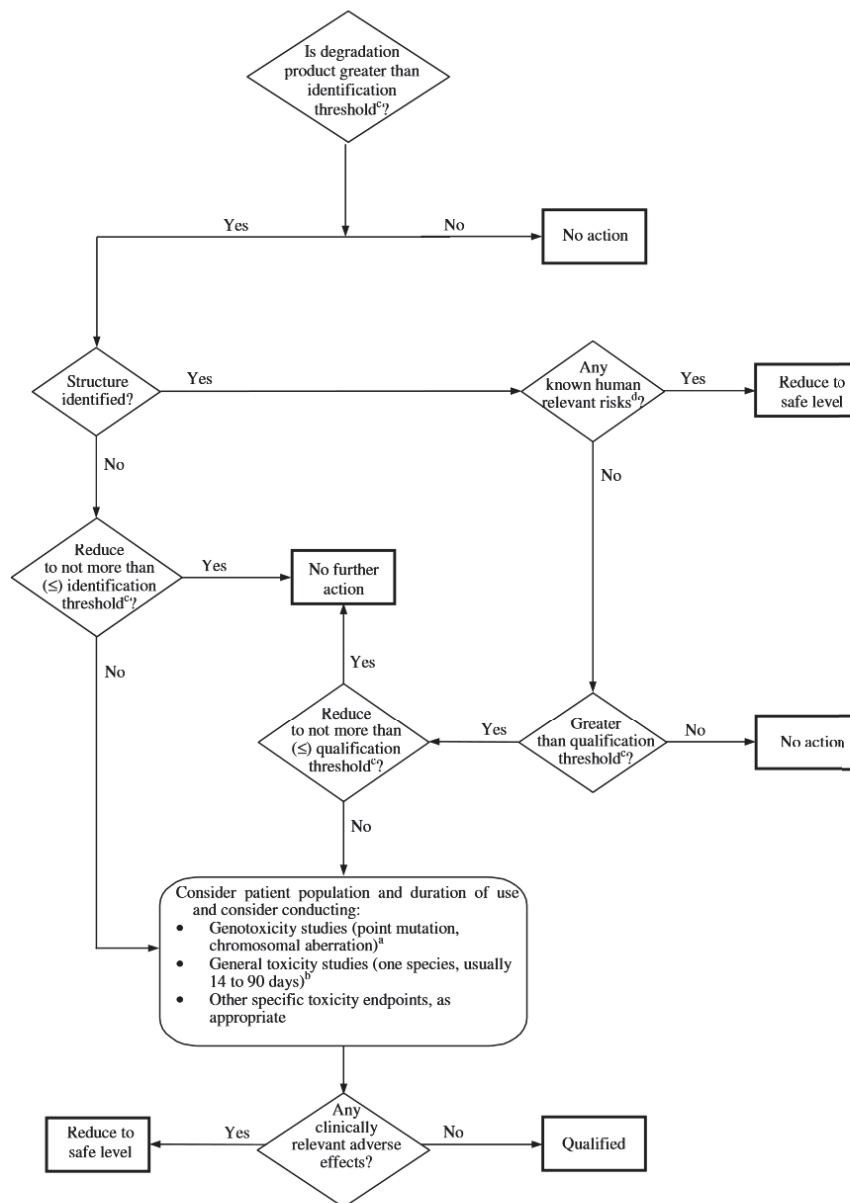
Annexe 5 : Arbre de décision pour l'identification et la qualification des impuretés

Attachment 3: Decision Tree for Identification and Qualification



Annexe 6 : Arbre de décision pour l'identification et la qualification des produits de dégradation

Attachment 3: Decision Tree for Identification and Qualification of a Degradation Product



Annexe 7 : Formulaire de demande de désignation de RMS en vue d'une procédure décentralisée



**Request for RMS in a decentralised procedure,
medicinal products for human use**

Requested MS to act as RMS:		
Intended number of CMSs (if known):		
Active Substance(s):		
ATC Code:		
Proposed Product Name	Pharmaceutical Form(s)	Strength(s)
Legal basis of application: <input type="checkbox"/> Art.8(3) <input type="checkbox"/> Art.10(1) <input type="checkbox"/> Art.10(3) <input type="checkbox"/> Art.10(4) <input type="checkbox"/> Art.10a <input type="checkbox"/> Art.10b <input type="checkbox"/> Art.10c <input type="checkbox"/> Art.16a <input type="checkbox"/> Extension		
This is a duplicate of an ongoing or finalised procedure: . Indicate the procedure number of the original dossier: Indicate the number of duplicates:		
For generics only		
Reference medicinal product authorised for not less than 6/10 years in the EEA		
Product name, strength, pharmaceutical form:		
Marketing authorisation holder:		
First authorisation date (yyyy-mm-dd):		
Member State (EEA)/Community:		
Reference medicinal product in the proposed RMS		
Product name, strength, pharmaceutical form:		
Marketing authorisation holder:		
Reference medicinal product is/has been authorised in all proposed CMSs <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A		
For bioequivalence study, name and address of the site:		
The new product will be marketed in the proposed RMS: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
Name(s) and address(es) of the manufacturer(s) of active substance:		
Has a Ph.Eur. Certificate of suitability (CEP) been issued for the active substance and/or will an Active Substance Master File (ASMF) be used? <input type="checkbox"/> CEP <input type="checkbox"/> ASMF <input type="checkbox"/> N/A		
Applicant's preferred submission date:		
Other information:		
I herewith declare that no other Member State has agreed to act as Reference Member State for a Decentralised Procedure for the above mentioned product.		
Applicant:		
Authorised contact person:		
Address:		
Phone:		
Fax:		
E-mail address:		

BIBLIOGRAPHIE

1. Wikipédia. Thalidomide.
<http://fr.wikipedia.org/wiki/Thalidomide>, consulté le 27 octobre 2013.
2. ICH. History.
<http://www.ich.org/about/history.html>, consulté le 2 janvier 2013.
3. “Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use M4”.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation/M4_R3_organisation.pdf, consulté le 2 janvier 2013.
4. Avis aux demandeurs – Volume 2B « Présentation et format du dossier CTD ».
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf, consulté le 2 janvier 2013.
5. “The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q (R1)”.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1.pdf, consulté le 3 janvier 2013.
6. “The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety – M4S (R2)”.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R2_Safety/M4S_R2.pdf, consulté le 9 février 2013.
7. “The Common Technical Document For the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Efficacy – M4E (R1)”.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Efficacy/M4E_R1.pdf, consulté le 9 février 2013.
8. Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf, consulté le 2 janvier 2013.
9. Substances pour usage pharmaceutique, monographie 2034 de la Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition Strasbourg, France : Conseil de l’Europe, 2014.
<http://online6.edqm.eu/ep801/>
10. « Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier », CHMP/QWP/297/97 Rev 1.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002813.pdf, consulté le 13 avril 2013.
11. « Guideline on Active Substance Master File Procedure », CHMP/QWP/227/02 Rev 3.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129994.pdf, consulté le 13 avril 2013.
12. « Note for guidance specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances », CPMP/ICH/367/96.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002823.pdf, consulté le 8 juin 2013.
13. Quality of medicines questions and answers: Part 2 – Reduced testing on starting materials
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000072.jsp&mid=WC0b01ac058002c2b0#section4, consulté le 8 janvier 2014.
14. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique, monographie 5.10 de la Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition Strasbourg, France : Conseil de l’Europe, 2014.

- <http://online6.edqm.eu/ep801/>
15. « Note for guidance on impurities testing: impurities in new drug substances”, CPMP/ICH/2737/99
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002675.pdf, consulté le 01/01/2014.
 16. « Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents”, EMEA/CHMP/SWP/4446/2000
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf, consulté le 01/01/2014.
 17. « Guideline Q3C (R5) on impurities: guideline for residual solvents”, EMA/CHMP/ICH/82260/2006
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/03/WC500104258.pdf, consulté le 01/01/2014.
 18. “Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products”, CPMP/QWP/122/02.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf, consulté le 8 juin 2013.
 19. « Guideline on stability testing: stability testing of new drug substances and drug products”, CPMP/ICH/2736/99.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002651.pdf, consulté le 8 juin 2013.
 20. “Note for guidance on pharmaceutical development”, EMEA/CHMP/167068/2004.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002872.pdf, consulté le 18 mai 2013.
 21. « Note for guidance on manufacture of the finished dosage form”, CPMP/QWP/486/95.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002916.pdf, consulté le 25 mai 2013.
 22. “Note for guidance on process validation”, CPMP/QWP/848/96.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002913.pdf, consulté le 25 mai 2013.
 23. « Annex II To note for guidance on process validation CHMP/QWP/848/99 and EMEA/CVMP/598/99 non standard processes”, CPMP/QWP/2054/03.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002914.pdf, consulté le 25 mai 2013.
 24. Préparations parentérales, monographie 0520 de la Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition Strasbourg, France : Conseil de l’Europe, 2014.
<http://online6.edqm.eu/ep801/>
 25. « Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology”, CPMP/ICH/381/95.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002662.pdf, consulté le 11 décembre 2013.
 26. « Note for guidance on impurities in new drug products”, CPMP/ICH/2738/99
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002676.pdf, consulté le 1 janvier 2014.
 27. «Guideline on declaration of storage conditions: A:In the product information of medicinal products B:For active substances”, CPMP/QWP/609/96.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003468.pdf, consulté le 8 juin 2013.

28. EMA.
Présentation http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42, consulté le 5 avril 2014
29. Volume 2A Procedures for marketing authorization Chapter 1 Marketing autorisation,
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2013-06_en.pdf, consulté le 5 avril 2014
30. Volume 2A Procedures for marketing authorization Chapter 2 Mutual Recognition, http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf, consulté le 5 avril 2014
31. Decentralised procedure member state's standard operating procedure, CMDh/078/2005/rev 5, www.hma.eu, consulté le 6 avril 2014
32. Règlement n°726/2004 du Parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments,
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:fr:PDF>, consulté le 5 avril 2014
33. Volume 2A Procedures for marketing authorization Chapter 4 Centralised procedure,
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/chap4rev200604_en.pdf, consulté le 5 avril 2014
34. Règlement (UE) n°1235/2010 du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante, http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_fr.pdf, consulté le 24 mai 2014
35. Directive 2010/84/UE du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_fr.pdf, consulté le 24 mai 2014

SERMENT DE GALIEN

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



FEROYARD Aurélie

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

Th. D. Pharm., Rouen, 2014, 182 p.

RESUME

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique désire mettre en vente un médicament sur le marché d'un Etat membre, une autorisation de mise sur le marché (AMM) doit être délivrée par l'autorité compétente de cet Etat membre, conformément à la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Le titulaire de l'AMM est responsable de la mise sur le marché du médicament. En vue de l'octroi d'une AMM, une demande par le biais du dépôt d'un dossier d'AMM doit être présentée auprès de l'autorité compétente de l'Etat membre concerné.

Les données scientifiques issues des phases de Recherche et Développement sont compilées par le laboratoire pharmaceutique dans ce dossier d'AMM.

Ce dossier de demande d'AMM doit être rédigé dans un format standardisé international appelé CTD (Common Technical Document). Ce format CTD est obligatoire en Europe, au Japon et aux Etats-Unis.

En Europe, l'évaluation du dossier d'AMM est effectuée par les autorités compétentes selon des procédures d'accès au marché (procédure nationale, décentralisée, centralisée et de reconnaissance mutuelle) définies très précisément dans la réglementation européenne du médicament mise initialement en place en 1965.

Cette thèse a pour objectif de présenter le dossier d'AMM dans sa forme et son contenu, les différentes procédures d'enregistrement qui s'offrent aux industriels ainsi que leur utilisation en stratégie réglementaire.

MOTS CLES : AMM – Procédure d'enregistrement – CTD

JURY

Président : Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**, Maître de conférences en législation pharmaceutique et économie de la santé

Membres : M. Philippe **VERITE**, Professeur en chimie analytique
Mme Marie **KARLIN**, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 16 juin 2014