



HAL
open science

Comparaison des processus de mise sur le marché des médicaments et autres produits de santé entre le Canada et l'Europe sur l'année 2017-2018

Clara Coutière

► **To cite this version:**

Clara Coutière. Comparaison des processus de mise sur le marché des médicaments et autres produits de santé entre le Canada et l'Europe sur l'année 2017-2018. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02314891

HAL Id: dumas-02314891

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02314891>

Submitted on 14 Oct 2019

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE
DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 07 octobre 2019

PAR

Mlle COUTIERE Clara

Née le 01 Mars 1992 à Gassin (83)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Comparaison des processus de mise sur le marché des médicaments et autres
produits de santé entre le Canada et l'Europe sur l'année 2017-2018**

JURY :

Président : Professeur Philippe Piccerelle, Responsable du département de Bio-
Ingénierie pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, Aix-Marseille
Université

Membres : Mme. Véronique Andrieu, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie,
Aix-Marseille Université
Dr. Albert Darque, Pharmacien, Hôpital de la Conception, Marseille

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE
DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 07 octobre 2019

PAR

Mlle COUTIERE Clara

Née le 01 Mars 1992 à Gassin (83)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Comparaison des processus de mise sur le marché des médicaments et autres
produits de santé entre le Canada et l'Europe sur l'année 2017-2018**

JURY :

Président : Professeur Philippe Piccerelle, Responsable du département de Bio-
Ingénierie pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, Aix-Marseille
Université

Membres : Mme. Véronique Andrieu, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie,
Aix-Marseille Université
Dr. Albert Darque, Pharmacien, Hôpital de la Conception, Marseille

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

Avant tout propos, je tiens à remercier la faculté de pharmacie de Marseille pour m'avoir accueillie en 2011 et permis d'acquérir les connaissances nécessaires à l'exercice de mon métier.

Je remercie en premier lieu les membres du Jury, Madame **Véronique Andrieu**, Monsieur **Albert Darque** et Monsieur **Philippe Piccerelle** pour avoir accepté de juger ce travail, et pour l'attention qu'ils apporteront à sa lecture. Je remercie particulièrement Madame Andrieu qui m'a donné l'envie d'orienter mes études vers les Affaires Règlementaires et qui a pris le temps de relire attentivement cette thèse tout en m'apportant de précieux conseils.

Je tiens également à remercier ma famille. Tout d'abord mes parents, **Dominique et Franck Coutiere** pour m'avoir toujours poussé à terminer ce que je commençais et pour avoir toujours soutenu mes décisions. Ensuite ma tante, **Anne Coutiere**, merci pour ta gentillesse, ta générosité et ton aide précieuse. C'est fini ! tu n'auras plus besoin de relire mes rapports, projets ou thèse au dernier moment. Et enfin merci à mon frère de cœur, **Bertrand Moutte** pour avoir été à mes côtés pour ces 27 premières années et bien d'autres encore !

Enfin, merci à mes piliers, **Laetitia Ganier**, **Clara Pavia**, **Manon Dutouya**, **Jean-Bernard Taouk**, **Paul-Remy Petit** et **Romain Giraud** sans qui ces années de faculté auraient été bien différentes.

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation
aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs »***

Sommaire

Remerciements	7
Sommaire	11
Liste des abréviations	17
Introduction	21
PREMIERE PARTIE : LES AGENCES / AUTORITES COMPETENTES ET LES PRINCIPES INTERNATIONAUX.	23
1. EN EUROPE	25
1.1. L'AGENCE ET L'AUTORITE EN CHARGE DES MEDICAMENTS	25
1.2. LES AUTORITES EN CHARGE DES DISPOSITIFS MEDICAUX	27
1.3. LES AUTORITES EN CHARGE DES PRODUITS COSMETIQUES	27
2. AU CANADA	27
2.1. L'AUTORITE EN CHARGE DES MEDICAMENTS ET DES DISPOSITIFS MEDICAUX	28
2.2. L'AUTORITE EN CHARGE DES PRODUITS COSMETIQUES	29
3. LES PRINCIPES COMMUNS	29
3.1. LA DECLARATION D'HELSINKI	29
3.2. INTERNATIONAL COUNCIL ON HARMONIZATION - ICH	29
3.3. INTERNATIONAL MEDICAL DEVICES REGULATORS FORUM - IMDRF	30
3.4. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION - ISO	31
3.5. INTERNATIONAL COOPERATION ON COSMETICS REGULATION – ICCR	32
4. LES LEGISLATIONS	32
4.1. EN EUROPE	32
4.2. AU CANADA	32
5. CONCLUSION	33
SECONDE PARTIE : LA MISE SUR LE MARCHE D'UN MEDICAMENT	35
1. EN EUROPE	37
1.1. PRINCIPALES REGLEMENTATIONS EN VIGUEUR	37
1.2. LES ESSAIS CLINIQUES	37
1.2.1. Généralités	37
1.2.2. Les différentes phases d'essais cliniques	38
1.2.3. Les principales informations à fournir	39

1.2.4. La transition vers le nouveau règlement	40
1.3. LE PLAN D'INVESTIGATION PEDIATRIQUE	43
1.3.1. Généralités	43
1.3.2. La soumission d'un plan d'investigation pédiatrique	43
1.3.3. Les dérogations au plan d'investigation pédiatrique	44
1.3.4. Le Paediatric Use Marketing Authorisations (PUMA)	45
1.4. LA DESIGNATION ORPHELINE	45
1.4.1. Généralités	45
1.4.2. Demande de désignation orpheline	47
1.5. LA DEMANDE D'AMM	48
1.5.1. Généralités	48
1.5.2. Enregistrement dans un seul Etat membre	50
1.5.3. Enregistrement dans plusieurs Etats membres – Procédure Centralisée	50
1.5.4. Enregistrement dans plusieurs Etats – membres, Procédure décentralisée et de Reconnaissance mutuelle	55
1.6. AUTRES PROCEDURES D'ACCES AU MARCHÉ	57
1.6.1. La procédure accélérée « accelerated assessment »	57
1.6.2. L'AMM conditionnelle	59
1.6.3. L'AMM pour circonstances exceptionnelles	60
1.6.4. Compassionate use	60
1.6.5. PRIME	61
1.6.6. Résumé	62
1.7. DONNEES PUBLIEES PAR L'EMA	64
1.7.1. Le rapport d'évaluation du médicament (EPAR)	64
1.7.2. La publication des données cliniques	64
2. AU CANADA	65
2.1. PRINCIPALES REGLEMENTATIONS EN VIGUEUR	65
2.2. LES ESSAIS CLINIQUES	65
2.2.1. Généralités	65
2.2.2. Réunion de préconsultation	65
2.2.3. Demande d'essai clinique (DEC)	66
2.3. LA DEMANDE D'AMM ⁵	68
2.3.1. La rencontre préalable	68
2.3.2. Dépôt de la demande d'AMM	68
2.4. AUTRES PROCEDURES D'ACCES AU MARCHÉ	72
2.4.1. L'évaluation prioritaire	72

2.4.2. Avis de conformité avec conditions	73
2.4.3. Comparaison du calendrier des procédures de mise sur le marché	74
2.4.4. Accès spécial aux médicaments	74
2.5. DONNEES PUBLIEES PAR HEALTH CANADA	74
2.5.1. Summary Basis of Decision (SMD)	74
2.5.2. Regulatory decision summary (RDS)	75
2.6. L'AVENIR	75
3. CONCLUSION	76
TROISIEME PARTIE : LA MISE SUR LE MARCHE D'UN DISPOSITIF MEDICAL	79
1. EN EUROPE	81
1.1. PRINCIPALES REGLEMENTATIONS EN VIGUEUR	81
1.2. DEFINIR LA CLASSE DU DISPOSITIF MEDICAL	82
1.3. METTRE EN EVIDENCE L'EFFICACITE ET LA SECURITE DU DM	83
1.4. LE MARQUAGE CE	84
1.5. L'AVENIR	86
1.5.1. Calendrier	87
1.5.2. Stratégie d'application du règlement n° 2017/745	87
1.5.3. Les principaux changements :	88
2. AU CANADA	91
2.1. PRINCIPALES REGLEMENTATIONS EN VIGUEUR	91
2.2. DEFINIR LA CLASSE DU DISPOSITIF MEDICAL	92
2.3. METTRE EN EVIDENCE L'EFFICACITE ET LA SECURITE DE L'IM	93
2.4. LA LICENCE D'ETABLISSEMENT OU L'HOMOLOGATION POUR LES IM	94
2.5. L'AVENIR	95
2.5.1. Le nouveau règlement	95
2.5.2. MDSAP	96
3. CONCLUSION	97
QUATRIEME PARTIE : LA MISE SUR LE MARCHE D'UN PRODUIT COSMETIQUE	99
1. EN EUROPE	101
1.1. PRINCIPALES REGLEMENTATIONS EN VIGUEUR	101
1.2. DESIGNATION D'UNE PERSONNE RESPONSABLE	102
1.3. VERIFIER LA COMPOSITION DU PRODUIT COSMETIQUE	104
1.4. LA CREATION D'ETIQUETTES	105

1.4.1. Les éléments indispensables	105
1.4.2. Le contenu nominal	106
1.4.3. La date minimale de durabilité et la période après ouverture (PAO)	107
1.4.4. La liste des ingrédients	107
1.4.5. La traduction	108
1.4.6. La brochure	108
1.4.7. Les allégations	109
1.5. L'ETIQUETAGE DES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE	110
1.6. LA NOTIFICATION SUR LE PORTAIL EUROPEEN (CPNP)	111
1.7. LA REALISATION DU DOSSIER D'INFORMATION DU PRODUIT (DIP)	114
1.8. LA MISE EN EVIDENCE DE LA SECURITE ET DE L'EFFICACITE DU PRODUIT COSMETIQUE	115
1.9. REACH	116
2. AU CANADA	117
2.1. PRINCIPALES REGLEMENTATIONS EN VIGUEUR	117
2.2. GENERALITES	118
2.3. VERIFIER LA COMPOSITION DU PRODUIT COSMETIQUE	119
2.4. LA CREATION D'ETIQUETTES	119
2.4.1. Les éléments indispensables	120
2.4.2. L'identité du produit	120
2.4.3. La quantité nette du produit	120
2.4.4. Nom et adresse du fabricant :	121
2.4.5. La liste des ingrédients	121
2.4.6. La brochure	121
2.4.7. Les allégations	121
2.5. L'ETIQUETAGE DES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE	122
2.6. LA DECLARATION D'UN PRODUIT COSMETIQUE	122
2.7. LE DOSSIER D'INFORMATION DU PRODUIT	123
2.8. LE PLAN DE GESTION DES PRODUITS CHIMIQUES	124
2.9. L'EXPERIMENTATION ANIMALE	124
3. LES PRODUITS FRONTIERES	125
3.1. LA PRESENTATION DU PRODUIT	125
3.2. LA COMPOSITION DU PRODUIT	126
3.3. AUTRES ELEMENTS PRIS EN COMPTE	126
4. CONCLUSION	127
Conclusion	129
Bibliographie	131

Annexes	139
Liste des illustrations	153
Table des Annexes	154
Glossaire	155

Liste des abréviations

AC	: <i>Avis de Conformité</i>
AC-C	: <i>Avis de Conformité avec Condition</i>
AEC	: <i>Autorisation d'Essai Clinique</i>
AFNOR	: <i>Association Française de Normalisation</i>
AMM	: <i>Autorisation de Mise sur le Marché</i>
ANS	: <i>Avis de Non Satisfaction</i>
ANSM	: <i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé</i>
ANVISA	: <i>Agence Nationale de Surveillance Sanitaire</i>
AR	: <i>Affaires Réglementaires</i>
BI	: <i>Brochure Investigateur</i>
BFARM	: <i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte</i>
BI	: <i>Brochure Investigateur</i>
BPC	: <i>Bonnes Pratiques Cliniques</i>
CA	: <i>Chiffre d'Affaire</i>
CAS	: <i>Chemical Abstracts Service</i>
CAT	: <i>Committee for Advanced Therapies</i>
CBC	: <i>Canadian Broadcasting Corporation</i>
CBD	: <i>Cannabidiol</i>
CCN	: <i>Conseil Canadien des Normes</i>
CE	: <i>Commission Européenne</i>
CER	: <i>Comité d'Ethique à la Recherche</i>
CHMP	: <i>Committee for Human Medicinal Products</i>
CMC	: <i>Chemistry Manufacturing Control</i>
CMDCAS	: <i>Canadian Medical Devices Conformity Assessment System</i>
CMDh	: <i>Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure</i>
CMDR	: <i>Canadian Medical Devices Regulations</i>
CMP	: <i>Chemicals Management Plan</i>
CMR	: <i>Cancérigènes, Mutagènes et Reprotoxiques</i>
CMS	: <i>Concerned Member States</i>
COMP	: <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CPNP	: <i>Cosmetics Products Notification Portal</i>
CPP	: <i>Comité de Protection des Personnes</i>
CSSC	: <i>Comité scientifique pour la sécurité des Consommateurs</i>
CTD	: <i>Common Technical Document</i>
CTFG	: <i>Clinical Trials Facilitation Group</i>
CVMP	: <i>Committee for Medicinal Products for Veterinary Use</i>
DAEC	: <i>Demande d'Autorisation d'Essai Clinique</i>
DCP	: <i>Decentralised Procedure</i>
DEC	: <i>Demande d'Essai Clinique</i>
DGPSA	: <i>Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments</i>
DIN	: <i>Drug Identification Number</i>
DIP	: <i>Dossier d'Information du Produit</i>
DM	: <i>Dispositif Médical</i>
DME	: <i>Dossier du Médicament Expérimental</i>

DPT	: <i>Direction des produits thérapeutiques</i>
EC	: <i>Essai Clinique</i>
ECHA	: <i>Agence Européenne de produits Chimiques</i>
EEA	: <i>Espace Economique Européen</i>
EM	: <i>Etat Membre</i>
EMA	: <i>European Medicines Agency</i>
EMEA	: <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>
EPAR	: <i>European Public Assessment Report</i>
EPL	: <i>EMA Product Lead</i>
EU	: <i>European Union</i>
EUDAMED	: <i>European Database on Medical Devices</i>
EURL ECVAM	: <i>European Union Reference Laboratory for Alternative to Animal Testing</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FDC	: <i>Formulaire de Déclaration des Cosmétiques</i>
FPS	: <i>Facteur de Protection Solaire</i>
GHTF	: <i>Global Harmonization Task Force</i>
GMP	: <i>Good Manufacturing Practices</i>
HC	: <i>Health Canada</i>
HMA	: <i>Heads of Medicines Agencies</i>
HMPC	: <i>Committee for herbal medicinal products</i>
HPFB	: <i>Health Product and Food Branch</i>
ICCR	: <i>International Cooperation on Cosmetics Regulation</i>
ICH	: <i>International Conference on Harmonization</i>
IDIV	: <i>Instruments de Diagnostics In Vitro</i>
IM	: <i>Instruments Médicaux</i>
IMDRF	: <i>International Medical Devices Regulators Forum</i>
INCI	: <i>International Nomenclature of Cosmetic Ingredients</i>
ISO	: <i>International Organization for Standardization</i>
IUD	: <i>Identifiant Unique des Dispositifs</i>
LNO	: <i>Lettre de Non Objection</i>
MAH	: <i>Marketing Authorisation Holder</i>
MDALL	: <i>Medical Devices Active Licence Listing</i>
MDEG	: <i>Medical Devices Experts Group</i>
MDEL	: <i>Medical Devices Establishment Licence Listing</i>
MDL	: <i>Medical Devices Licence</i>
MDR	: <i>Medical Device Regulation</i>
MDSAP	: <i>Medical Device Single Audit Program</i>
ME	: <i>Medicament Experimental</i>
MHLW	: <i>Ministry of Health, Labour and Welfare</i>
MNAT	: <i>Multinational Assessment Team</i>
MRP	: <i>Mutual Recognition Procedure</i>
NC	: <i>Numéro de cosmétique</i>
NOC	: <i>Notice of Compliance</i>
NOD	: <i>Notice of Deficiency</i>
NOD-W	: <i>Notice of Deficiency withdrawal letter</i>
NON	: <i>Notice of Non-Compliance</i>
NON-W	: <i>Notice of Non-Compliance Withdrawal letter</i>
NRG	: <i>Name Review Group</i>
OCT	: <i>Office of Clinical Trials</i>
OMS	: <i>Organisation Mondiale de la santé</i>

ON	: <i>Organisme Notifié</i>
PAO	: <i>Période Après Ouverture</i>
PC	: <i>Produit Cosmétique</i>
PCVRR	: <i>Personne Chargée de Veiller au Respect de la Réglementation</i>
PDCO	: <i>Paediatric Drug Committee</i>
PGPC	: <i>Plan de gestion des produits chimiques</i>
PIP	: <i>Plan d'Investigation Pédiatrique</i>
PM	: <i>Procedure Manager</i>
PME	: <i>Petite et Moyenne Entreprises</i>
PMS	: <i>Post-Market Surveillance</i>
PoC	: <i>Proof of Concept</i>
PP	: <i>Packaging Primaire</i>
PR	: <i>Personne Responsable</i>
PRAC	: <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PRIME	: <i>Priority Medicines</i>
PS	: <i>Packaging secondaire</i>
QMS	: <i>Quality Management System</i>
PUMA	: <i>Paediatric Use Marketing Authorisations</i>
RCC	: <i>Renseignements Commerciaux Confidentiels</i>
RCP	: <i>Résumé des Caractéristiques du Produit</i>
RCSPC	: <i>Résumé des Caractéristiques de Sécurité et de Performances Cliniques</i>
RDS	: <i>Regulatory Decision Summary</i>
REACH	: <i>Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals</i>
RMS	: <i>Reference Member State</i>
RPM	: <i>Regulatory Project Manager</i>
RPSN	: <i>Règlement sur les produits de santé naturels</i>
SA	: <i>Substance Active</i>
SCAC	: <i>Surveillance Clinique Après Commercialisation</i>
SDN	: <i>Screening Deficiency notice</i>
SIPD	: <i>Submission Information and Policy Division</i>
SMD	: <i>Summary Basis of Decision</i>
SMQ	: <i>Système Management de la Qualité</i>
SOP	: <i>Standard Operating Procedure</i>
TGA	: <i>Therapeutic Goods Administration</i>
THC	: <i>Tétrahydrocannabinol</i>
TPD	: <i>Therapeutic Products Directorate</i>
VHP	: <i>Voluntary Harmonisation Procedure</i>
VIH	: <i>Virus de l'Immunodéficience Humaine</i>
WMA	: <i>World Medical Association</i>

Introduction

En définissant les produits de santé comme étant des « produits participant à l'obtention ou au maintien d'un complet bien-être physique, mental et social », l'OMS englobe sous une même dénomination commune, les médicaments, les dispositifs-médicaux, ainsi que les produits cosmétiques.

Afin de garantir la sécurité des patients et des consommateurs, la mise sur le marché de l'un de ces produits est règlementée et ne peut se faire qu'après contrôle de sa qualité, de sa sécurité et de son efficacité par les autorités compétentes.

Au Canada, l'industrie pharmaceutique occupe le troisième rang après celle de l'aéronautique et des technologies de l'information. Plus de la moitié de la production canadienne est exportée principalement aux Etats-Unis. 68% du marché canadien est alimenté par les importations (dont 37% provenant des Etats-Unis et 40% de l'Union européenne)¹. Par conséquent, le Canada est un acteur majeur du marché Nord-Américain.

De ce fait, il m'a paru important de comparer les régulations et les procédures de mise sur le marché de plusieurs produits de santé entre le Canada et l'Europe sur l'année 2017-2018.

Ce travail s'articule autour de quatre principales parties qui sont la présentation des autorités compétentes, et les descriptions des procédures de mises sur le marché des médicaments humains, des dispositifs médicaux (à l'exception des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) et des cosmétiques.

A la fin de chaque partie, un tableau comparatif permet de mettre en évidence les principales différences entre ces deux grandes régions du monde.

Première partie : les agences / autorités compétentes et les principes internationaux.

Comme tout produit entrant en contact avec le corps humain, les médicaments, les dispositifs médicaux, ainsi que les cosmétiques présentent des risques. Les différents pays et organisations ont un rôle important dans la protection des consommateurs.

Localement les autorités compétentes appelées aussi autorités de régulations sont chargées de faire respecter les règles et règlements et de publier les directives pour réglementer les différents processus de développement des produits. Ces autorités sont par exemple la MHLW* au Japon, la TGA† en Australie, ANVISA‡ au Brésil ou encore Health Canada au Canada.

Au niveau mondial, des organisations comme l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la conférence internationale sur l'harmonisation (ICH), ainsi que l'organisation internationale pour la standardisation (ISO) ont pour objectif de créer des standards et recommandations permettant au long terme de garantir une même sécurité d'utilisation pour tous les consommateurs.

Cette première partie a pour objectif de vous présenter les autorités compétentes européennes et canadiennes en charge des différentes catégories de produits, ainsi que les principes communs partagés entre ces deux grandes régions étudiées.

1. En Europe

1.1. L'agence et l'autorité en charge des médicaments

L'Agence Européenne du médicament (EMA), anciennement connue en tant que EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) a été créée en 1995. Cette agence européenne est en charge de l'évaluation, la surveillance et la pharmacovigilance des médicaments en utilisant les ressources scientifiques de chaque Etat membre.

L'EMA est constituée de plusieurs comités scientifiques qui évaluent, donnent des avis et des conseils sur tous les aspects relatifs aux médicaments. Le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) est chargé de préparer les avis de l'agence sur toutes les questions concernant les médicaments à usage humain, alors que d'autres comités ont des tâches plus précises comme le COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) qui est responsable de la désignation d'un produit orphelin (détaillé dans la seconde partie, chapitre 1.4).

* Ministry of Health, Labour and Welfare

† Therapeutic Goods Administration

‡ Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria

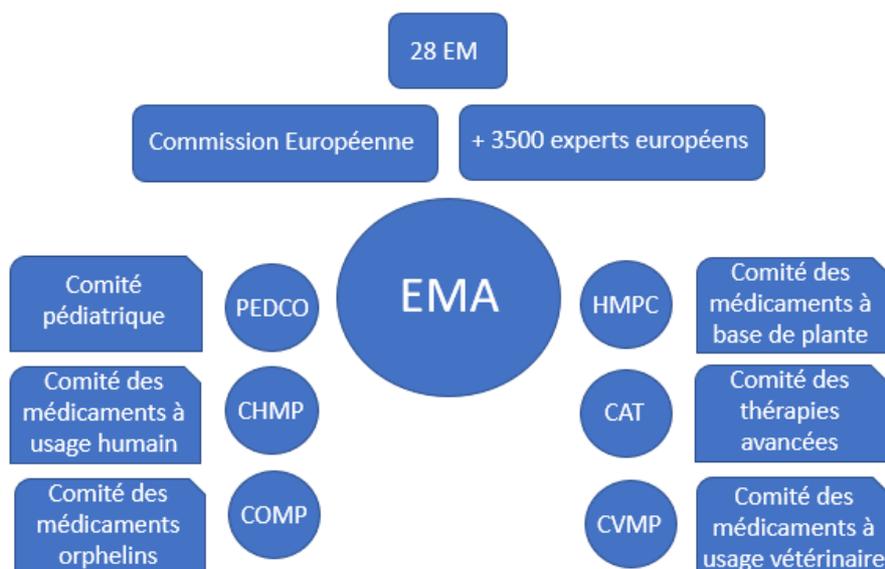


Figure 1 : Organisation générale de l'EMA²

→ L'organigramme détaillé de l'EMA est disponible en **Annex 1**.

Il faut savoir que l'EMA n'a aucun pouvoir de décision administrative, son rôle est de donner des avis et des conseils scientifiques.

Dans le cadre des demandes d'autorisations de mise sur le marché de produits pharmaceutiques, l'EMA a pour principale activité³ de fournir une recommandation scientifique indépendante concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Si cette recommandation est positive, l'autorisation administrative est délivrée par la commission européenne à Bruxelles. Dans les 15 jours suivants l'envoi de l'avis de l'EMA à la commission européenne, un projet de décision est envoyé par la commission au comité permanent des médicaments à usage humain permettant son examen par les états membres de l'Union Européenne. Ceux-ci ont 15 jours pour retourner leurs commentaires linguistiques et 22 jours pour retourner tout commentaire substantiel. L'adoption de la décision doit se faire dans les 67 jours suivant l'envoi de l'avis de l'EMA. Le secrétariat général de la commission notifie ensuite la décision au demandeur et la publie sur le registre communautaire.

→ Après obtention, les AMM sont valables 5 ans, la demande de renouvellement doit être présentée à l'EMA, 6 mois avant l'expiration de l'autorisation.⁴

Suite au référendum entraînant la décision du Royaume-Uni de se retirer de l'Union Européenne, l'EMA se voit dans l'obligation de déménager et de prendre ses fonctions au plus tard le 30 mars 2019 à Amsterdam (Pays-Bas).

1.2. Les autorités en charge des dispositifs médicaux

En Europe, les dispositifs médicaux doivent obtenir leur marquage CE (détaillé dans la troisième partie de cette thèse) avant de pouvoir être commercialisés. Contrairement aux médicaments, ce marquage n'est pas délivré par la commission européenne suite à l'avis de l'EMA mais il est délivré par des organismes notifiés.

Les organismes notifiés sont des organisations privées accréditées par les autorités compétentes de chaque pays européen comme l'ANSM[§] en France ou BfArM^{**} en Allemagne et qui ont pour mission d'évaluer la sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux, pour délivrer le marquage CE que les producteurs pourront apposer sur leurs produits, afin de les commercialiser en Europe.

NB : Le site internet « NANDO⁵ » fournit la liste de tous les organismes notifiés.

1.3. Les autorités en charge des produits cosmétiques

La veille et l'évaluation des produits cosmétiques sont effectuées par les autorités compétentes de chaque état membre. Ces agences sont dotées de pouvoirs d'inspection, d'intervention sur place, de contrôle en laboratoire ou encore d'autorisation de lieux d'essais cliniques.

Au niveau européen, le Conseil Européen, le Parlement ainsi que la Commission Européenne sont à l'origine des règlements relatifs aux produits cosmétiques, de toutes recommandations ou lignes directrices à l'attention des industriels ou des autorités compétentes, ainsi que de rédiger des avis sur des questions concernant les risques liés à l'utilisation des produits cosmétiques.

2. Au Canada

Etant constitué de 10 provinces et de 3 territoires, le Canada a établi sa politique sur la base d'un système fédéral. Encadré par le gouvernement, le pouvoir d'établir les lois est partagé

[§] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

^{**} Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

entre le parlement et les provinces. La loi constitutionnelle de 1867 ne mentionne pas le mot « Health » ce qui par conséquent confère tout pouvoir dans ce domaine au gouvernement ; cependant, la loi confère aux provinces la responsabilité des hôpitaux et du système de remboursement.

2.1. L'autorité en charge des médicaments et des dispositifs médicaux

Au Canada, le ministère de la santé regroupe plusieurs structures comme représentées en figure 2.



Figure 2: Organisation de Santé Canada

Santé Canada est le ministère fédéral en charge de la santé des Canadiens. Ce ministère est constitué de plusieurs directions et bureaux dont la Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments (DGPSA) qui est elle-même constituée de dix bureaux/ directions.

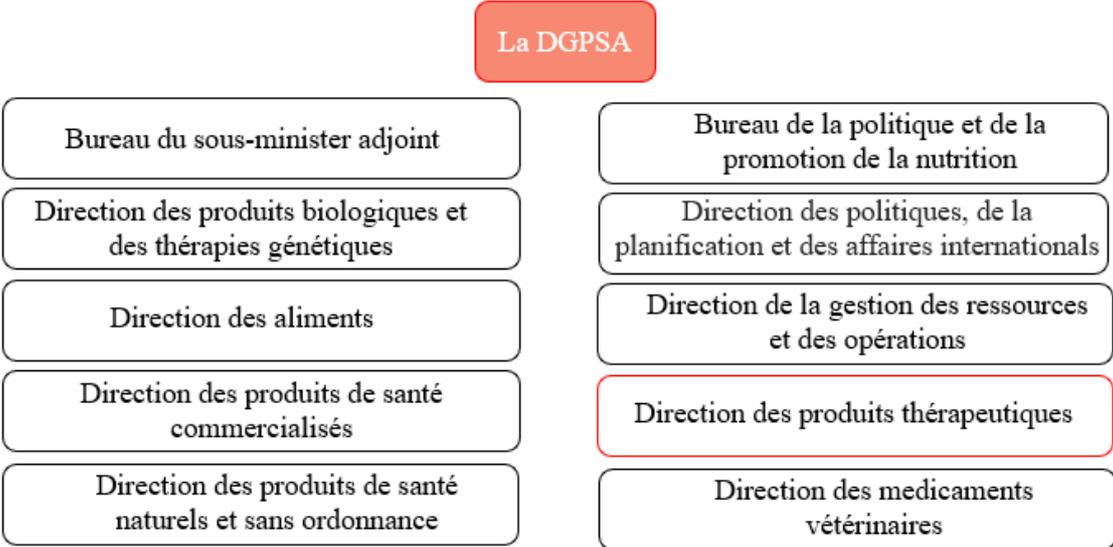


Figure 3: Organisation de la DGPSA

La Direction des produits thérapeutiques (DPT) est l'autorité compétente en charge des médicaments sur ordonnance ainsi que des matériels médicaux pour usage humain.

2.2. L'autorité en charge des produits cosmétiques

Santé Canada est l'autorité compétente en charge d'assurer la sécurité des consommateurs concernant l'utilisation des produits cosmétiques.

Le programme des cosmétiques a pour mission de réduire au minimum les risques liés à l'utilisation des cosmétiques via la diffusion d'exigences relatives à l'étiquetage, la distribution ou encore les ventes. La loi est directement appliquée par des bureaux régionaux. ⁶

La Direction de la sécurité des produits de consommation prend en charge l'évaluation de tout incident concernant un produit cosmétique.

3. Les principes communs

3.1. La déclaration d'Helsinki⁷

La déclaration d'Helsinki publiée par l'association médicale mondiale (WMA) a été adoptée pour la première fois en Juin 1964 et a été révisée à 7 reprises, dont la dernière remonte à Octobre 2013. Cette déclaration fut le premier consensus encadrant les essais cliniques. Les principes éthiques qu'elle énonce sont applicables à toute recherche médicale impliquant des êtres humains.

Les principaux principes de la déclaration d'Helsinki :

- L'évaluation des bénéfices et des risques associés à la recherche.
- L'élaboration d'un protocole de recherche devant être évalué par un comité d'éthique indépendant avant sa mise en œuvre.
- La participation à la recherche basée sur le volontariat, le participant doit consentir à sa participation après avoir reçu une information appropriée.
- La protection des personnes vulnérables telles que les mineurs.
- L'enregistrement de l'essai sur une base de données accessible au public et la publication des résultats de la recherche.

3.2. International Council on Harmonization - ICH⁸

Les directives ICH, établies par la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des

exigences techniques pour l'enregistrement de médicament à usage humain, ont pour objectif d'harmoniser les requis concernant la **qualité** (ICH Q), l'**efficacité** (ICH E), et la **sécurité** (ICH S) des médicaments. Initialement, ces requis permettaient d'enregistrer des médicaments dans trois régions du monde : Etats-Unis, Europe et Japon.

→ **ICH E6** : cette guideline porte sur les **BPC** (Bonnes Pratiques Cliniques). Les BPC sont des recommandations. Elles doivent être respectées afin de garantir la qualité de l'essai clinique. De plus, elles permettent de protéger les droits et la sécurité des personnes participantes.

→ Les principales guidelines encadrant les bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes : **ICH Q9** : gestion du risque qualité, **ICH Q10** : système qualité pharmaceutique et **ICH Q7a** : bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.

Aujourd'hui, les directives ICH sont reconnues principalement par 6 régions dans le monde:

- Les Etats Unis
- **L'Europe**
- **Le Canada**
- Le Japon
- L'Amérique Latine
- L'Afrique, le Moyen Orient, l'Asie, l'Océanie.

ICH a permis d'établir plus de **40 lignes directrices** relatives au cycle de vie du médicament et de mettre en place un format unique de demande de mise sur le marché, le format CTD (Common Technical Document). L'objectif de ce format commun est d'harmoniser les exigences réglementaires des autorités en ce qui concerne les demandes d'autorisation de mise sur le marché, permettant ainsi aux industries d'être plus efficaces et d'augmenter la qualité de leurs demandes. Un second format s'est développé, le format e-CTD qui permet le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché par la voie électronique.

3.3. International medical devices regulators forum - IMDRF⁹

L'**IMDRF** (International Medical Devices Regulators Forum) a été créé en 2011 en remplacement du GHTF (Global Harmonization Task Force). Ce groupe a pour objectif de favoriser l'accélération de l'harmonisation des réglementations concernant les dispositifs médicaux afin de promouvoir un modèle de réglementation efficace pour les DM qui réponde

aux nouveaux défis du secteur, tout en protégeant et en maximisant la santé et la sécurité des patients. Les membres actuels sont : l’Australie, le Brésil, **le Canada**, la Chine, **l’Europe**, le Japon, la Russie, Singapour, la Corée du Sud et les Etats-Unis.

3.4. International Organization for Standardization - ISO¹⁰

L’**ISO** (organisme international de normalisation) est un organisme indépendant dont les experts élaborent des Normes internationales d’application volontaire. Le conseil canadien des normes (CCN) et les organisations de normalisation des pays européens (par exemple l’AFNOR en France), participent aux travaux de normalisation et peuvent adopter les normes ISO en tant que normes nationales.

Afin de répondre aux exigences essentielles des réglementations concernant les DM, un fabricant se voit dans l’obligation de définir les « normes applicables » à son produit.

Ces normes doivent figurer dans la documentation technique du produit. Plusieurs normes peuvent s’appliquer, les principales sont les suivantes :

- **ISO 13485 :2016**, Cette norme définit les exigences d’un système de management de la qualité
- **ISO 14971 :2007**, Cette norme définit la procédure permettant de s’assurer que tous les aspects de la gestion des risques sont pris en compte
- **ISO 14155 :2011**, Cette norme traite des bonnes pratiques cliniques.

→ Focus sur la norme ISO 13485 : 2016

La certification ISO 13485 exige de développer des stratégies pour maintenir la qualité des fonctions suivantes :

- Contrôle des documents et des enregistrements
- Procédure d’audit interne
- Contrôle de la non-conformité
- Actions correctives et préventives
- Contrôles des processus de conception (sauf pour les DM de classe II)
- Conservation des dossiers
- Responsabilités et traçabilités

Afin d’appliquer l’ISO 13485, il faut mettre en place des procédures (SOP – Standard operating procedure) et les intégrer au système de management de la qualité.

3.5. International Cooperation on Cosmetics Regulation – ICCR

L'International Cooperation on Cosmetics Regulation est un groupe international volontaire fondé en 2007 qui fournit des recommandations afin de maintenir un niveau élevé de protection des consommateurs, en essayant d'harmoniser les réglementations et en réduisant les obstacles au commerce international.

Ce groupe est constitué des autorités réglementaires du Brésil, du Canada, de l'Union-Européenne, du Japon et des Etats-Unis.

4. Les législations

4.1. En Europe

- **Les directives**

Les directives définissent des objectifs à atteindre pour tous les pays de l'Union Européenne. Chaque pays doit adapter ses directives au droit national.

- **Les règlements**

Les règlements sont contraignants, ils doivent être mis en œuvre tels quels dans tous les pays de l'Union Européenne.

4.2. Au Canada

- **Les lois**

Une proposition écrite adoptée par le Parlement et qui reçoit la sanction de la Chambre des communes, du Sénat et de la couronne est appelée une loi.

- **Les règlements**

Le règlement permet de définir l'application et l'exécution de la loi.

- **Les lignes directrices**

Les lignes directrices permettent d'interpréter une loi et/ou un règlement, elles permettent d'aider à l'interprétation de ces derniers.

5. Conclusion

Europe	Canada
L'autorité / agence compétente en charge des médicaments	
Agence : EMA, European Medicines Agency Autorité : La commission européenne.	HC : Health Canada et plus particulièrement la Direction des produits thérapeutiques.
L'autorité en charge des dispositifs médicaux	
Les organismes notifiés.	HC : Health Canada et plus particulièrement la Direction des produits thérapeutiques.
L'autorité en charge des produits cosmétiques	
Les autorités compétentes de chaque état membre. Par exemple, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en France.	HC : Health Canada ainsi que la Direction de la sécurité des produits de consommation.
Les principes communs	
La déclaration d'Helsinki International Council on Harmonization – ICH International Medical Devices Regulators Forum – IMDRF International Organization for Standardization – ISO International Cooperation on Cosmetics Regulation - ICCR	
Les différents types de législations	
<ul style="list-style-type: none"> • Les directives • Les règlements 	<ul style="list-style-type: none"> • Les lois • Les règlements • Les lignes directrices

Table 1 : Comparaison des autorités compétentes et des réglementations entre l'Europe et le Canada en matière de produits de santé

Cette comparaison met en évidence deux différences importantes entre Health Canada et l'EMA. D'un côté l'EMA, donne des avis scientifiques et réglementaires applicables à plusieurs pays et ne possède aucun pouvoir exécutif (assuré par la Commission Européenne), elle ne participe pas à l'évaluation des dispositifs médicaux et des produits cosmétiques mais

participe cependant à la mise en place des réglementations encadrant leur développement et leur mise sur le marché.

De l'autre côté, Health Canada est une agence nationale dotée d'un pouvoir décisionnel qui évalue, rend des avis et publie des réglementations, sur les médicaments, les dispositifs médicaux et les produits cosmétiques.

Un point commun est mis en évidence dans cette première partie, que ce soit au niveau européen ou canadien, l'envie d'harmoniser les réglementations et d'assurer la sécurité des consommateurs en évaluant des produits de santé sur la base de principes communs internationaux devient l'objectif principal.

Seconde partie : la mise sur le marché d'un médicament

Comme le souligne la locution latine « Primum non nocere » (« en premier ne pas nuire »)^{††}, tout le processus de mise sur le marché d'un médicament se doit d'être réglementé afin que ce dernier réponde à sa définition en présentant des « propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ».

Cette seconde partie a pour objectif de décrire les différentes étapes obligatoires et possibles permettant l'accès au marché d'une nouvelle substance active.

1. En Europe

1.1. Principales réglementations en vigueur

En Europe, la mise sur le marché des médicaments est réglementée par la **directive 2001/83/CE**.

Elle définit le médicament comme étant « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ; ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme, ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical* »¹¹

De plus, tout essai clinique conduit au sein de l'espace économique européen (EEA) doit être en accord avec la directive **2001/20/CE**¹². En ce qui concerne les essais cliniques conduit à l'extérieur de l'EEA, ils se doivent de respecter les bonnes pratiques cliniques internationales (ICH E6) et la déclaration d'Helsinki.^{7,13}

1.2. Les essais cliniques

1.2.1. Généralités

A la suite des études non cliniques (études chez l'animal et/ou sur des modèles in vitro) et afin de mettre en évidence la sécurité et l'efficacité des médicaments, les industriels se doivent de conduire des essais cliniques.

^{††} Origine incertaine, la plus ancienne trace se retrouve dans le traité des Epidémies d'Hippocrate.

La **directive 2001/20/CE**¹² définit l'essai clinique comme « *toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité. Sont compris les essais cliniques réalisés sur un site unique ou sur des sites multiples, dans un ou plusieurs Etats membres* ».

Si un **promoteur** (« *personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique* ») souhaite conduire son essai clinique en Europe, il se doit de soumettre une demande d'autorisation d'essai clinique (DAEC) à chaque EM dans lequel l'essai sera conduit. Un essai est dit multicentrique, lorsqu'il est conduit dans plusieurs pays (faisant partie de l'EEA ou non).

1.2.2. Les différentes phases d'essais cliniques

Les essais cliniques des médicaments sont constitués de plusieurs phases :

- La **phase I** : phase de première administration à l'homme qui se pratique chez les volontaires sains saufs pour certaines recherches (par exemple en cancérologie). Elle a pour objectif d'observer l'évolution de la molécule dans l'organisme en fonction du temps et d'évaluer sa toxicité.
- La **phase II** : se pratique chez les patients souffrant de la maladie cible. Son objectif est de tester l'efficacité du produit afin de déterminer la dose optimale.
- La **phase III** : permet de confirmer sur une plus grande population les données obtenues en phase II. Des essais ME vs placebo ou traitement de référence sont souvent effectués durant cette phase.
- La **phase IV** : cette phase est une étude post AMM qui est réalisée dans les conditions habituelles de prescription qui permet d'étudier le ME sur une population plus large et de comparer son activité à d'autres médicaments dans la même indication.

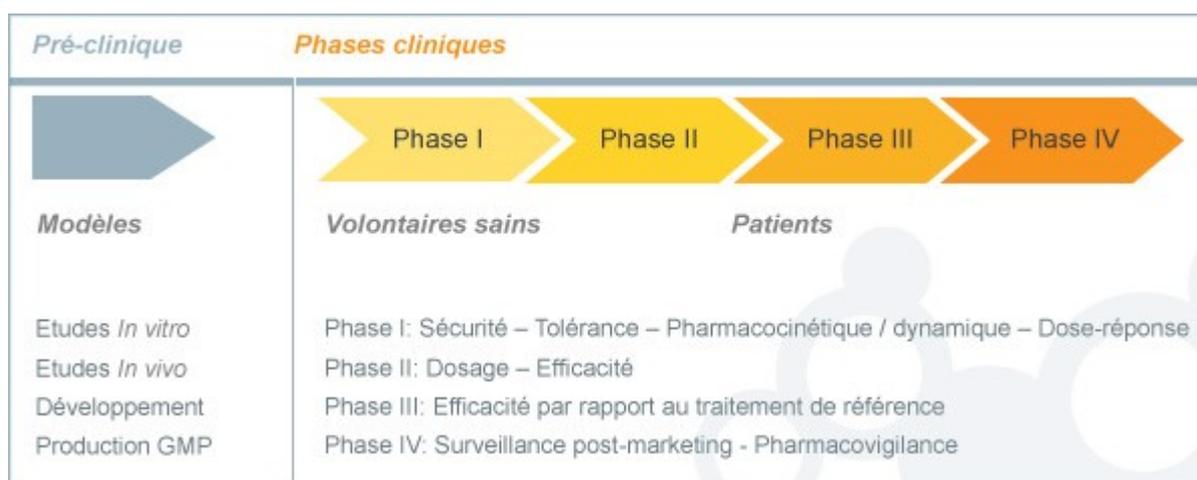


Figure 4 : Les différentes phases des essais cliniques¹⁴

→ Pour chaque phase d’essai clinique, le promoteur doit soumettre une nouvelle DAEC auprès de l’autorité compétente et du comité d’éthique de recherche choisi pour chaque pays.

1.2.3. Les principales informations à fournir

Pour tous les pays européens, trois documents sont indispensables pour la demande d’autorisation d’essai clinique, le protocole de l’essai, la brochure investigateur et le dossier du médicament expérimental.

Dans le protocole, on retrouve notamment :

- Les critères d’inclusion et de non inclusion à l’étude,
- L’objectif principal et les objectifs secondaires à l’étude,
- La justification de l’étude,
- La définition claire de la fin de l’essai.

La brochure investigateur (BI) est constituée de données non cliniques et parfois de données cliniques concernant un médicament dit « médicament expérimental ». La BI permet de fournir aux investigateurs (personnes responsables de réaliser l’essai tel que le médecin et aux autres personnes impliquées dans l’essai) des informations essentielles tel que la dose ou le mode d’administration du médicament expérimental. Quelquefois, la BI peut être remplacée par le résumé des caractéristiques du produit, si le médicament est utilisé conformément à l’AMM (essai de phase IV).

Le dossier du médicament expérimental (DME) donne des informations sur la qualité du médicament ainsi que sur sa fabrication. Les données issues des études non cliniques sont aussi présentées dans le DME. Un DME correspond à un seul ME.

1.2.4. La transition vers le nouveau règlement¹⁵

Le 27 mai 2014, le règlement européen n° **536/2014**¹⁶ relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain est publié au journal officiel de l'Union Européenne. Ce règlement abroge la directive européenne 2001/20/CE. Dans un premier temps, il devait entrer en application le 28 mai 2016, aujourd'hui il devrait entrer en application en 2020.

L'objectif de ce règlement¹⁶ est d'harmoniser les évaluations et les pratiques entre les états membres (EM) à l'aide d'un portail européen. Ce portail permettra un dépôt unique de demande d'autorisation d'essai clinique lorsque le promoteur souhaite effectuer un essai clinique avec au moins un site en Europe. L'examen de la demande comportera deux évaluations : une évaluation scientifique coordonnée par les EM concernées, et une évaluation éthique par le comité d'éthique de chaque EM.

Afin de se préparer à ces nouvelles modalités de travail, les promoteurs peuvent sur la base du volontariat participer à une « phase pilote ».

- **La phase pilote**

La phase pilote concerne :

- ✓ Les EC portant sur le médicament,
- ✓ Toutes phases d'essais de médicaments,
- ✓ Toutes aires thérapeutiques,
- ✓ L'autorisation initiale de l'essai,
- ✓ Tous les promoteurs d'essais cliniques (institutionnels ou non)

→ Mise en situation : différences entre la soumission d'une demande d'AEC classique et la soumission d'une demande d'AEC en phase pilote en France :

Les demandes d'AEC doivent être déposées simultanément au CPP (Comité de Protection des Personnes) et à l'ANSM, afin de simuler le dépôt unique par le promoteur sur le portail de l'UE prévu par le règlement européen pour définir un même J0 entre les deux instances.

Le délai d'instruction est différent de celui appliqué lors d'une demande d'AEC classique.

Sans question de l'ANSM ni du CPP	Avec question de l'ANSM et/ou du CPP
J0 : Réception du dossier	J0 : Réception du dossier
J7 : Recevabilité	J7 : Recevabilité
J33 : Fin de l'évaluation	J33 : Envoi des questions
J36 : Notification	J45 : Réponse du promoteur
	J57 : Fin de l'évaluation
	J60 : Notification

Table 2 : Calendrier de la procédure de DAEC en phase pilote

Si le dossier est non recevable, un courrier de non recevabilité ne sera pas élaboré à l'intention du promoteur. Il est prévu de le contacter par téléphone ou mail dans les 3 jours suivant la réception de la demande. A J7, le courrier de recevabilité est adressé au promoteur.

Si la demande reste non recevable, il est proposé au promoteur de se retirer de la phase pilote et de procéder à un nouveau dépôt, afin de redémarrer l'instruction de la demande avec un même J0 entre les deux instances.

Dans le cadre de la phase pilote, le CPP doit adresser son avis sur l'essai clinique au plus tard 1 à 2 jours avant la date jalon, à l'ANSM uniquement. Dans une procédure classique, le CPP adressait son avis directement au demandeur.

L'ANSM notifie sa décision accompagnée de l'avis du CPP au J60 par mail au promoteur.

- **La Procédure volontaire d'harmonisation**

En 2004, l'HMA (Heads of Medicines Agencies) décide de mettre en place un groupe de travail, le CTFG (Clinical Trials Facilitation Group) afin de coordonner l'application des réglementations découlant de la directive 2001/20/CE à travers les différents EM.¹⁷ Les EC multacentriques se déroulant dans plusieurs EM à la fois, représentent 25 % des EC en Europe. La mise en place d'une procédure volontaire d'harmonisation (VHP) est devenue une priorité à partir de 2008.

Depuis sa mise en place en 2009, cette procédure a subi plusieurs modifications. Tout EC multicentrique qui a volonté d'être mis en place dans au moins 2 EM est éligible à la VHP. Comme pour les demandes d'AEC, la procédure VHP ne contraint pas le demandeur à s'acquitter de redevances. L'Etat allemand s'est porté volontaire afin de mettre en place une base de données VHP. Lorsque le promoteur souhaite déposer une demande d'AEC, il envoie sa demande auprès du coordinateur VHP allemand. Le promoteur émet une proposition de pays référent et selon un algorithme de priorité, le coordinateur VHP émet une proposition identique ou différente. Une fois que le pays référent est choisi et que ce dernier accepte, les EM dans lesquels le promoteur souhaite effectuer l'essai clinique, acceptent ou non de participer.

Etapes :	Chronologie
Confirmation de la réception de la demande au promoteur	J-5
Les EM sont informés de la présence de la VHP sur la base	J-5
Notification finale de recevabilité pour le promoteur	J0
Le pays référent dépose ses questions bloquantes sur la base VHP et son rapport	J20
Les EM participants déposent à leur tour leurs questions bloquantes	J25
Le pays référent réunit toutes les questions bloquantes sur la base	J28
Les EM acceptent la liste consolidée de questions bloquantes	J29
Téléconférence si besoin	J30
Envoi des questions bloquantes au promoteur	J32
Réponses du promoteur	J42
Evaluation des réponses par le pays référent	J49
Evaluation des réponses par les pays EM	J56
Rapport final par le pays référent	J57
Téléconférence si besoin	J58
Fin de la VHP	J60
Dépôt par le promoteur de sa demande d'AEC au niveau national	J80
Autorisation finale pour l'essai clinique par chaque EM	J90

Table 3 : Calendrier de la procédure VHP

Une fois que la demande d'AEC est autorisée via la procédure VHP, le promoteur doit déposer sa demande au sein de chaque EM. Les EM participants sont obligés d'accepter la décision prise via la procédure VHP.

1.3. Le plan d'investigation pédiatrique¹⁸

1.3.1. Généralités

Le règlement pédiatrique a été publié au Journal Officiel de l'Union Européenne le 27 décembre 2006, il est entré en vigueur le 26 Janvier 2007 – **Règlement n° 1901/2006**¹⁹. Il a par la suite été amendé par le règlement **n° 1902/2006**²⁰ qui clarifie le rôle de la Commission Européenne dans la mise en œuvre du règlement pédiatrique.

Le règlement pédiatrique a plusieurs buts :

- **Favoriser** le développement des médicaments à usage pédiatrique
- **Garantir** que ces médicaments sont développés sur la base de recherches de qualité
- Mettre à disposition de **meilleures informations** sur l'usage des médicaments pédiatriques

Les industriels doivent faire valider par l'EMA leur stratégie de développement concernant la population pédiatrique. Cette stratégie de développement doit s'appuyer sur le PIP (Plan d'Investigation Pédiatrique) qui vise à garantir la collecte des données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles le médicament peut être utilisé au sein de la population pédiatrique. En contrepartie, les droits de propriété intellectuelle sont prolongés de six mois. Au sein de l'EMA, on retrouve un groupe d'experts, le **PDCO** (Paediatric Drug Committee) qui est en charge de l'évaluation des PIP. Il rend par la suite un avis scientifique pédiatrique gratuit.

1.3.2. La soumission d'un plan d'investigation pédiatrique

D'après l'article 7 du règlement **n° 1901/2006**, pour toute nouvelle substance, une demande d'AMM doit contenir au choix :

- Les résultats des études du PIP
- Une dérogation spécifique (product specific waiver)
- Une dérogation par classe (class waiver)
- Un report (deferral)

Avant de soumettre un PIP à l'EMA, il faut envoyer une lettre d'intention de soumission au moins **deux mois avant** le début de la procédure. Le PIP doit être déposé avant la fin des études de pharmacocinétique soit avant la phase II. Le PDCO peut approuver après **60 jours** d'évaluation ou demander des modifications. On ne peut pas déposer un dossier de demande d'AMM, si l'on n'a pas reçu l'approbation finale du PDCO.

Procédure d'évaluation du Plan d'investigation pédiatrique

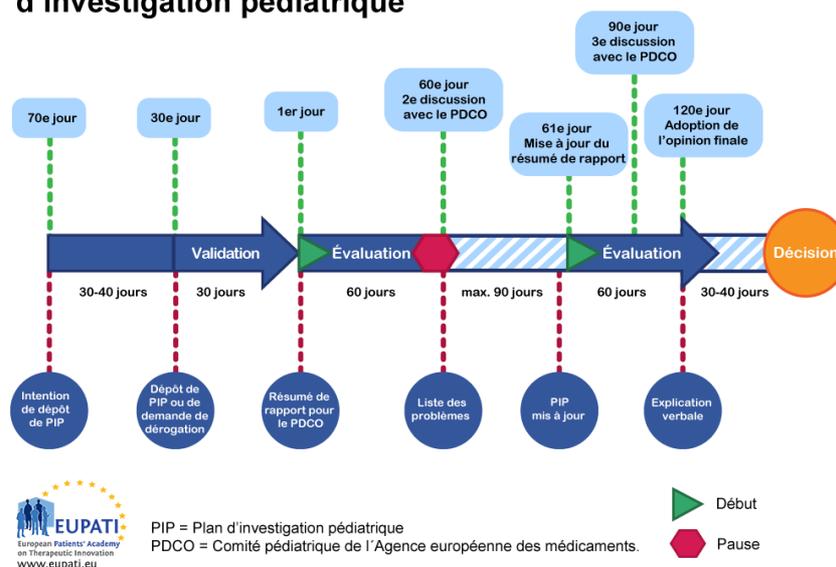


Figure 5 : Procédure d'évaluation du PIP²¹

1.3.3. Les dérogations au plan d'investigation pédiatrique

- **Le Waiver**

L'obligation de soumettre un PIP est levée pour des médicaments spécifiques ou des classes de médicaments qui :

- sont susceptibles d'être inefficaces ou dangereux dans une partie ou la totalité de la population pédiatrique,
- sont destinés à des conditions qui se produisent uniquement dans les populations adultes,
- ne représentent pas un bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques.

→ Si un médicament possède une indication présente dans la liste répertoriant les maladies qui ne concernent pas les enfants, on parle alors de « **class waiver** ».

→ Si le médicament possède une indication non répertoriée dans cette liste, mais qu'il est prouvé après recherche qu'elle n'existe pas chez l'enfant, on parle alors de « **product specific waiver** ».

→ Lorsque la maladie ne concerne pas toute la population pédiatrique, on parle de **waiver partiel**.

- **Le Deferral**

Le Deferral est un **accord entre l'industriel et l'EMA**. L'industrie s'engage alors à exécuter le PIP **après** la soumission de son AMM. Lorsque l'EMA émet un avis de Deferral partiel, certaines études devront être commencées, voire terminées lors de la soumission de l'AMM.

1.3.4. Le Paediatric Use Marketing Authorisations (PUMA)

Un nouveau type d'AMM a été créé par le règlement pédiatrique afin d'inciter à réaliser des études pédiatriques pour des substances qui ne sont plus protégées par des brevets. Les indications thérapeutiques concernent exclusivement la population pédiatrique ou ses sous-ensembles. En contrepartie, le laboratoire bénéficie de protections :

- Pendant les huit premières années, les données seront protégées et aucun laboratoire ne pourra s'en servir afin d'obtenir une AMM.
- Aucun médicament ne pourra obtenir une AMM pour un médicament équivalent possédant la même indication thérapeutique pendant dix ans.

1.4. La désignation orpheline

1.4.1. Généralités

Cette désignation permet de conférer un statut d'orphelin à un médicament pour : le traitement, le diagnostic ou la prévention d'une maladie dite orpheline.

La désignation de médicament orphelin permet de bénéficier de mesures d'incitations spécifiques au développement de nouveaux médicaments.

D'après le **règlement européen n°141/2000**²², « Un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir :

- qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire.

Et

- qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection ».

Pour résumer, les exigences de l'EMA sont les suivantes :

- **Faible prévalence de la maladie** : inférieure à 5 personnes sur 10 000 (en Europe),
- **Gravité de la maladie traitée**,
- **Absence d'alternative** efficace et bénéfique supérieur par rapport aux thérapeutiques déjà proposées.

En Europe, cette désignation permet d'obtenir :

- Des réductions des frais pour le « protocole assistance » (conseil scientifique)
- Une exclusivité de commercialisation pendant 10 ans à compter de l'obtention de l'AMM,
- Une réduction possible des frais de demande d'AMM.

La demande de désignation orpheline est examinée par le **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Product) au sein de l'EMA²³.

Le demandeur peut demander la désignation orpheline à tout moment, juste après les essais non cliniques ou encore au moment de la phase III. Au vue des avantages apportés par cette

désignation, il paraît préférable d'en effectuer la demande le plus tôt possible. Cependant, dès qu'une désignation orpheline est octroyée, celle-ci est rendue publique et ainsi la confidentialité associée au développement du produit est perdue.

1.4.2. Demande de désignation orpheline

- **Réunion de pré-soumission**

Quelques mois avant le dépôt de la demande de désignation, une réunion de pré-soumission par téléconférence a lieu entre le demandeur et l'EMA. Cette réunion est exemptée de charges. Avant la réunion, le demandeur fournit via la base de données Eudralink les documents suivants :

- Le formulaire draft « Common European Medicines Agency / Food and Drug Administration (FDA) application form or application form for orphan medicinal product designation »
- Le document scientifique draft: « Template for sections A to E for the scientific part of the application for orphan designation »
- Une présentation power point de la demande de 15 minutes
- La liste des participants à la réunion

Au cours de cette réunion de pré-soumission, l'EMA s'attache à évaluer la qualité de deux documents essentiels : l'application form et le document scientifique. Au cours de cette réunion, elle désigne deux coordinateurs pour chaque demande : un membre du COMP et un agent scientifique de l'EMA.

- **Soumission**

Si à la suite de la réunion de pré-soumission, le demandeur obtient une conclusion positive sur la possibilité d'obtenir une désignation orpheline, alors il soumet sa demande via Eudralink. Cette demande comprend :

- Une lettre de couverture
- Le formulaire: « Common European Medicines Agency / Food and Drug Administration (FDA) application form or application form for orphan medicinal product designation »
- Les références bibliographiques

- Le document scientifique: « Template for sections A to E for the scientific part of the application for orphan designation »
- La preuve d'établissement du sponsor en Europe.
- La traduction du nom du produit et l'indication proposée dans les langues officielles de l'Union Européenne plus le Norvégien et l'Islandais.

L'EMA a 90 jours suite à la validation administrative pour évaluer la demande de désignation. Suite à cette évaluation, la Commission Européenne a 30 jours pour valider la désignation orpheline.

- **Protocol assistance**

Le Protocole assistance est la désignation spécifique pour le conseil scientifique concernant les médicaments orphelins en développement. Le demandeur peut faire appel au protocole assistance à n'importe quel moment du développement de son médicament. Les redevances sont moins élevées que par rapport au conseil scientifique standard.

- **Rapport annuel**

Le demandeur qui a obtenu une désignation orpheline, est tenu de soumettre un rapport annuel à l'EMA qui contient les informations suivantes :

- Une revue des études cliniques en cours
- Une description du plan d'investigation pour l'année à venir
- La mention de tous les problèmes anticipés ou actuels du processus, les difficultés dans les tests et les changements potentiels qui peuvent avoir un impact sur la désignation orpheline du médicament.

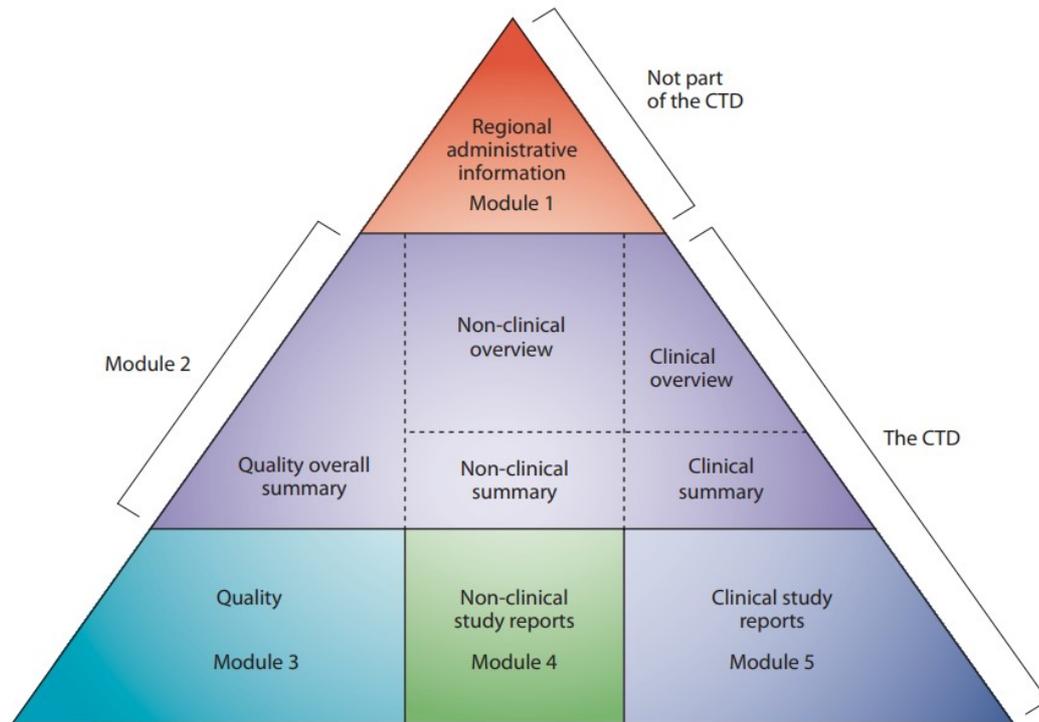
1.5. La demande d'AMM

1.5.1. Généralités

L'article 6 de la directive 2001/83/CE ¹¹ exige que tout médicament doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant toute commercialisation.

La demande d'AMM est établie au format CTD (common technical document) et s'articule autour de 5 modules décrits dans ICH M4²⁴:

- **Module 1** : informations administratives
- **Module 2** : résumés
- **Module 3** : données concernant la qualité
- **Module 4** : données des études non cliniques
- **Module 5** : données des études cliniques



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

Figure 6 : Structure du format CTD²⁵

L'autorisation de mise sur le marché est un document constitué d'une décision sur l'octroi de l'AMM et sur les annexes suivantes :

- L'annexe I : le résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- L'annexe IIIa : l'étiquetage
- L'annexe IIIb : la notice ou information du patient.

L'AMM est octroyée pour une **durée initiale de 5 ans**.

NB : le demandeur doit mettre en évidence la qualité pharmaceutique de sa substance active (SA), cependant le fabricant peut ne pas vouloir dévoiler les caractéristiques de la SA qu'il fournit au demandeur. Dans ce cas le fabricant peut déposer directement le Drug master file de

la SA à l'autorité compétente et le demandeur devra en faire référence dans la partie qualité de la SA du CTD (partie 3.2.S).

1.5.2. Enregistrement dans un seul Etat membre

Si un industriel souhaite commercialiser son médicament dans un seul EM, il fera une demande d'enregistrement via la procédure nationale propre à l'EM.

1.5.3. Enregistrement dans plusieurs Etats membres – Procédure Centralisée²⁶

Cette procédure est décrite dans le **règlement n° 726/2004²⁷**.

Un demandeur peut demander une AMM via la procédure centralisée si et seulement si le médicament n'est pas déjà enregistré dans l'un des pays de l'Union Européenne.

Cette procédure est obligatoire pour :

- « Les médicaments dérivés des biotechnologies
- Les médicaments innovants à usage vétérinaire
- Les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et destinés au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires
- Les médicaments désignés comme médicaments orphelins »²⁸.

Cependant, tous les autres médicaments contenant une nouvelle substance active, correspondant à une innovation ou présentant un intérêt au niveau communautaire ont intérêt à utiliser cette procédure.

Grâce à cette procédure, le médicament accède directement à l'ensemble du marché communautaire avec :

- **1 seule demande déposée à l'EMA**
- **1 seule évaluation scientifique**
- **1 seule AMM**
- **1 même information (RCP + notice + étiquetage)**
- **1 seul nom commercial**

La procédure centralisée est coordonnée par l'EMA et plus particulièrement par le CHMP. La soumission du dossier d'enregistrement se fera au format eCTD (« electronic Common Technical Document »), qui correspond à la version électronique du CTD (« Common Technical Document »).

Le dossier sera évalué selon des critères **d'efficacité, de sécurité et de qualité**. L'AMM sera octroyée si le rapport bénéfices/ risques du médicament est jugé favorable.

- **La phase de confirmation de l'éligibilité :**

Avant même la soumission d'un dossier, les laboratoires qui veulent commercialiser un médicament par procédure centralisée, doivent préparer plusieurs documents et réaliser un certain nombre d'étapes.

Cette démarche se fait pendant les 18 à 7 mois avant la date prévue de la soumission du dossier, la demande doit contenir :

- Un formulaire de demande de pré-soumission : pre-submission request form
- Une justification de l'éligibilité à la procédure centralisée
- Une première version du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

→ Lorsque la décision d'acceptation d'éligibilité est rendue, elle est publiée dans l'EPAR (European Public Assessment Report) du médicament.

- **Validation du nom de marque :**

Parallèlement à cela, le demandeur sollicite une validation du nom de marque par le Groupe d'Evaluation des Noms Commerciaux (Name Review Group : NRG).

Cette demande se fait grâce à l'aide d'un formulaire auquel doit être joint une première version du RCP le plus tôt possible dans la période de 18 mois à 4 mois précédant la date de soumission du dossier.

Ce groupe est tenu par un représentant de l'EMA, il est composé de représentants de chaque état membre, de la Commission Européenne et éventuellement d'experts de l'OMS. Il va déterminer si le nom proposé pourrait ou non entraîner des problèmes de Santé Publique ou un potentiel risque en matière de sécurité à cause d'incompréhensions, de connotations pharmaceutiques trompeuses ou de confusion concernant la composition du produit avec un produit déjà existant.

→ La conclusion de groupe est présentée à la réunion de pré-soumission avec le CHMP. Le nom accepté sera le même pour tous les pays de l'Union Européenne.

- **Lettre d'intention de soumettre :**

Le dépôt de cette lettre se fait à peu près 7 mois avant la soumission du dossier, il faut être précis quant à la date de soumission, puisque la nomination des rapporteurs se fait en fonction de cette date.

L'EMA sélectionne 2 rapporteurs du CHMP (un rapporteur + un co-rapporteur) et 2 rapporteurs du PRAC - *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (un rapporteur + un co-rapporteur). En général, les deux co-rapporteurs sont identiques. En parallèle, elle nomme le personnel de l'EMA qui sera en charge de coordonner la demande.

Avant, les demandeurs pouvaient « choisir » les pays rapporteurs qui allaient évaluer leur demande. Maintenant le CHMP désigne les pays rapporteurs en fonction de leur expertise et de leur disponibilité, un pays peut cependant se porter volontaire pour une évaluation. Le système MNAT (Multinational Assessment Team) a été mis en place depuis 2015. Ce système permet à un pays qui n'a pas 100% d'expertise dans un domaine, de demander la réalisation de l'expertise d'une partie par un autre pays plus expert. Une fois que les rapporteurs et co-rapporteurs sont désignés pour l'évaluation de la demande d'un produit, ils seront chargés de toutes les autres procédures concernant le produit tout au long de son cycle de vie.

Le personnel de l'EMA désigné comprend deux personnes : l'EMA product lead (EPL) et le Procedure Manager (PM) travaillant à l'agence au quotidien, ils seront les points de contact entre le demandeur et l'EMA. L'EPL est nommé pour la durée de vie du produit, alors que le PM peut changer d'une procédure à une autre.

- **La réunion de pré-soumission :**

Cette réunion est non obligatoire mais fortement recommandée. Elle peut se faire 6 à 7 mois avant la soumission du dossier et jusqu'à 2 mois avant. Cette réunion est très technico-réglementaire, le laboratoire va choisir les sujets sur lesquels il souhaite discuter avec l'EMA :

Qualité ; GMP, Inspection, PIP ... La liste des questions doit être envoyée 1 mois avant la réunion. Cette réunion permet aussi de rencontrer physiquement le PM et l'EPL.

- **Réunion avec les rapporteurs, co-rapporteurs :**

Il existe deux types de réunions :

La première se déroule avant que les rapporteurs ou co-rapporteurs soient nommés, le demandeur peut organiser une réunion avec un pays spécialisé et lui présenter la demande. Si le pays est intéressé, il pourra se porter alors volontaire lors de la désignation par le CHMP.

La seconde a lieu une fois que le CHMP a désigné les rapporteurs et co-rapporteurs afin que le demandeur leur présente la demande.

- **Le PIP compliance check :**

Lors de la soumission de la demande, le demandeur doit fournir au sein du module 1 du CTD, le PIP compliance check.

Ce document met en évidence la stratégie du demandeur concernant le PIP validé par le PDCO.

- **Soumission et validation :**

Le demandeur envoie la demande à l'EMA et au rapporteur/co-rapporteur, l'EMA a 10 jours pour la valider administrativement. Si le dossier est validé, le demandeur peut le déposer dans l'ensemble des autres pays et l'EMA fournit le calendrier de l'évaluation (120 jours). En parallèle, l'agence déclare l'évaluation du produit, ce qui est très important pour les concurrents. Le premier jour de l'évaluation (J1) commence un jour après la validation du dossier.

Une fois la demande validée, le demandeur doit payer les « fees » (redevances) dans les 45 jours. Le coût est à peu près de 280 000 euros + 28 000 euros pour chaque dosage + 7000 euros pour chaque forme. Si la demande n'a pas été validée administrativement, le demandeur doit payer 3000 euros.

- **Etapas après la soumission :**

L'évaluation de la demande se déroule en 3 étapes : 4 mois d'évaluation suivis d'un clock stop et de 3 mois d'évaluation.

Pendant les 4 premiers mois :

Les rapporteurs/co-rapporteurs doivent fournir dans les 80 premiers jours, leur premier rapport d'évaluation appelé « rapports draft » à tous les pays ainsi qu'au demandeur pour information. Une semaine après les rapporteurs/co-rapporteurs du PRAC doivent fournir leur rapport.

A J120, le CHMP se réunit afin de réunir les deux rapports (celui du rapporteur et celui du co-rapporteur), de consolider la liste des questions et d'envoyer le rapport final au demandeur.

NB : un système appelé le Peer Review a été mis en place par l'EMA afin de soutenir la qualité du rapport. L'EMA nomme le Peer Reviewer qui est un pays différent du pays rapporteur/co-rapporteur. Ce pays va regarder les rapports d'évaluation entre J80 et J120 pour vérifier que l'évaluation est cohérente et respecte les guidelines.

A J120 lorsque le demandeur reçoit la liste des questions, le calendrier s'arrête (clock stop) et il a 3 mois pour y répondre. Ces 3 mois peuvent être étendus à 6 mois. Une réunion de clarification peut être demandée, afin de vérifier que les stratégies de réponses aux questions sont en adéquation avec les questions.

Pendant les 3 derniers mois :

Suite à l'envoi des réponses du demandeur à l'EMA, le calendrier reprend, les rapporteurs/co-rapporteurs ont 30 jours pour se faire des avis sur les réponses du laboratoire. A J180 une autre liste de questions est envoyée au demandeur si nécessaire (LOI : List of Outstanding Issues). Un nouveau clock stop est effectué. Le demandeur a 1 mois (pouvant être étendu à 2 mois) pour répondre aux questions.

Une explication orale (oral explanation) peut être demandée par le CHMP afin que le demandeur justifie ses réponses.

Entre J180 et 197, finalisation de l'évaluation par les rapporteurs/co-rapporteurs du CHMP et du PRAC.

A J210 : Adoption de l'avis du CHMP.

- **Autorisation de mise sur le marché :**

Une fois que le CHMP a rendu son opinion positive, la commission européenne prépare l'autorisation de mise sur le marché. Si l'opinion est négative, le laboratoire peut retirer sa demande avant publication de l'opinion du CHMP, ou il peut faire appel dans les 15 jours suivant la déclaration de l'opinion du CHMP. Des nouveaux rapporteurs/co-rapporteurs peuvent être nommés et une réévaluation peut être effectuée dans les 60 jours.

1.5.4. Enregistrement dans plusieurs Etats – membres, Procédure décentralisée et de Reconnaissance mutuelle ²⁹

La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) : un demandeur possède déjà une AMM dans un pays pour son produit et souhaite l'étendre à plusieurs pays européens.

La procédure décentralisée (DCP) : le demandeur ne possède aucune AMM dans un pays mais souhaite enregistrer dans au moins deux pays de l'UE.

Le CMDh est chargé au sein de l'EMA de coordonner ces demandes.

- **Commun à la MRP et à la DCP :**

- Le demandeur est en relation avec les agences nationales
- L'AMM émise est nationale
- S'il n'y pas de consensus pendant la procédure, le CMDh puis l'EMA interviendront.
- Phase de validation administrative de 14 jours.

- **Les différents acteurs :**

Le **MAH** – Marketing Authorisation Holder : premier acteur de la procédure, le MAH est la

personne qui effectue la demande. L'applicant n'est pas obligatoirement le titulaire de l'AMM.

Le **RMS** – Reference Member State: lors d'une procédure de MRP ou de DCP, le MAH se doit de choisir le RMS en fonction de plusieurs critères notamment la connaissance du RMS pour la pathologie concernée ou encore son respect des calendriers. Pour les PME, les redevances, variables entre chaque agence sont aussi des critères à prendre en compte. La procédure peut commencer une fois que le RMS accepte de travailler sur la DCP ou la MRP.

Les **CMS** – Concerned Member State

- **La procédure de reconnaissance mutuelle :**

Cette procédure existe depuis 1995. En théorie, le pays dans lequel le produit possède déjà une AMM devient le pays de référence : RMS. Le RMS doit établir un assessment report qui devra être reconnu par les autres EM (CMS) où le médicament est destiné à être mis sur le marché. La préparation de ce rapport se fait en général dans les 90 jours.

En pratique, le demandeur devra prévenir le RMS de son intention d'effectuer une MRP. Le RMS peut refuser surtout si cela concerne de très vieux produits dont les prérequis européens ne sont pas respectés. Le demandeur doit alors effectuer une variation de type II afin de mettre à jour le dossier avant de s'engager dans une MRP.

Si le RMS accepte et envoie son rapport aux autres états membres (CMS), ces derniers ont 30 jours pour l'évaluer et envoyer leurs questions. Le demandeur a en théorie 10 jours pour répondre aux questions, mais en pratique, le RMS doit d'abord les revoir, le demandeur n'a donc qu'à peu près 5 jours pour constituer son dossier de réponse.

A J48, le RMS actualise l'assessment report avec les réponses fournies.

A J55, les CMS ont la possibilité de soulever à nouveau des questions. Les réponses doivent être fournies entre J75 et J85 pour qu'un consensus soit établi à J90.

En MRP si le demandeur juge qu'un Etat membre peut présenter un risque de refus pour sa demande, il peut retirer son dossier pour cet EM cependant cela sera référé au niveau du CMDh et le demandeur passera à J90 en Referral, afin de vérifier qu'il n'existe pas de risques de santé publique.

- **La Procédure décentralisée :**

Le principe de cette procédure est identique à celui de la MRP, les deux principales différences sont les suivantes :

- Aucune AMM ne doit avoir été accordée auparavant dans l'UE.
- Le dossier est soumis simultanément dans tous les EM (RMS+CMS).

Cette procédure a été mise en place en 2005 pour favoriser l'approbation essentiellement des génériques et pour limiter la susceptibilité des agences nationales au niveau des timelines. La première étape est une étape de pré-procédure qui est essentielle pour le RMS. Une fois la demande déposée, le RMS a 70 jours pour fournir un assessment report qu'il envoie aux CMS et au demandeur. 30 jours après, les CMS doivent commenter l'assessment report. Si des questions majeures sont mises en évidence, un « clock stop » (arrêt du calendrier) sera effectué et le demandeur aura 3 mois pour répondre aux questions.

Entre J106 et J120, le RMS actualise l'assessment report ; s'il n'y a pas de consensus, on passe à la seconde phase qui est sans clock stop. A J120, le RMS envoie son projet de rapport d'évaluation qui sera commenté par les EM. Si aucun consensus n'est trouvé, le demandeur recevra à J150 une liste de questions auxquelles il devra répondre avant J160. A J205, les EM annoncent leur position finale.

Pour les DCP, le demandeur peut retirer sa demande d'un EM lors de la première phase sans aucune conséquence, cependant s'il retire sa demande auprès d'un EM lors de la seconde phase, il y aura déclaration au CMDh.

- **Le Break out session meeting :**

Cette réunion est commune à la MRP et à la DCP. Elle peut être demandée par le RMS afin de lever la problématique d'un potentiel risque pour la santé publique. Le RMS doit prévenir le CMDh 5 jours avant le meeting.

1.6. Autres procédures d'accès au marché

1.6.1. La procédure accélérée « accelerated assessment »³⁰

Cette procédure est décrite au sein de l'article 14(9) du règlement n° 726/2004³¹.

En théorie, l'évaluation d'une autorisation de mise sur le marché en procédure centralisée par le CHMP peut prendre jusqu'à 210 jours. En pratique cela peut être beaucoup plus long si le demandeur se voit dans l'obligation de fournir des informations supplémentaires (clock stop).

Si le demandeur apporte suffisamment de justifications, le CHMP peut réduire sur demande la durée d'évaluation du médicament à 150 jours (sans compter les possibles « clock stop »), c'est ce que l'on appelle la procédure accélérée d'évaluation.

Afin d'accéder à cette procédure, le demandeur doit prouver que son produit présente un **intérêt majeur pour la santé publique**, notamment au regard de l'innovation thérapeutique.

Toute demande pour cette procédure doit être soumise deux ou trois mois avant le dépôt de la demande d'AMM.

Six à sept mois avant le dépôt de la demande d'AMM, le demandeur peut solliciter une réunion de pré-soumission avec le CHMP et si besoin avec d'autres comités de l'EMA, afin de préparer l'évaluation de son produit.

Après réception de la demande, le rapporteur produit une note d'information contenant les recommandations concernant une évaluation accélérée. La décision du CHMP sera fondée sur :

- La demande
- Les justifications présentées
- Les recommandations du rapporteur

Exemple de médicament en procédure accélérée : « Glivec », traitement de la leucémie myéloïde chronique.

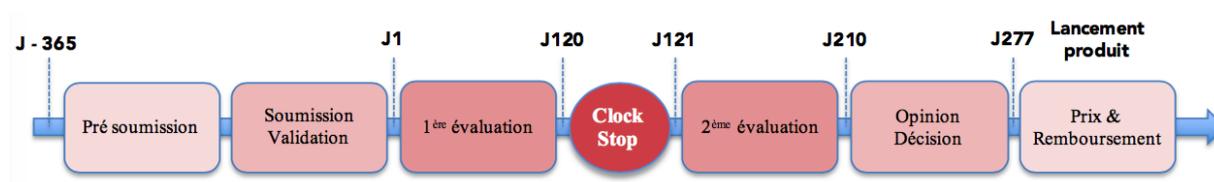


Figure 7 : Calendrier de la procédure centralisée - classique

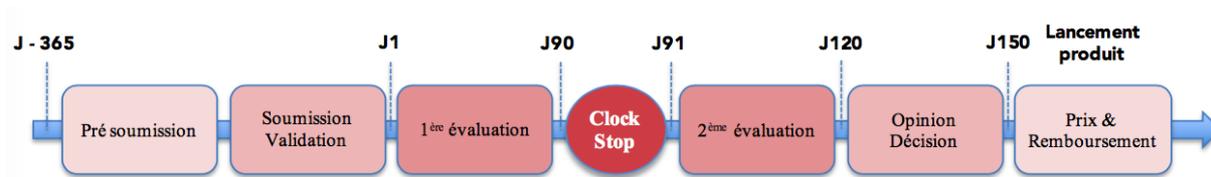


Figure 8 : Calendrier de la procédure centralisée – accélérée

1.6.2. L'AMM conditionnelle³²

Si un médicament répond à un **besoin médical non satisfait**, dans l'intérêt de la santé publique, l'EMA permet au demandeur d'obtenir une AMM conditionnelle. Dans ce cas, le bénéfice de disponibilité immédiate doit être supérieur au risque de données moins complètes que celles normalement requises.

Le médicament doit répondre à l'une de ces catégories :

- Il doit traiter, prévenir ou diagnostiquer les maladies gravement débilantes ou potentiellement mortelles
- Il doit être utilisé dans des situations d'urgence
- Il possède la désignation orpheline

Le CHMP peut délivrer une AMM conditionnelle si le médicament répond aux critères suivants :

- Sur la base des données existantes, le rapport bénéfice/ risque du produit est positif,
- Le demandeur sera en mesure plus tard de fournir des données complètes
- Le besoin médical non satisfait sera satisfait
- L'avantage pour la santé publique de la disponibilité immédiate du médicament sur le marché l'emporte sur les risques liés au besoin de données supplémentaires.

L'AMM conditionnelle est octroyée pour un an, une fois que le demandeur détient les données complémentaires, l'AMM conditionnelle sera convertie en AMM classique.

Six à sept mois avant la demande d'AMM, le demandeur peut indiquer à l'agence son intention de demander une autorisation conditionnelle. Pour les produits autorisés dans le cadre d'une AMM conditionnelle, les demandeurs sont encouragés à demander une procédure

d'autorisation accélérée. Le demandeur doit présenter la demande formelle d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle au moment de la demande d'AMM.

1.6.3. L'AMM pour circonstances exceptionnelles

Cette procédure est décrite au sein de **l'article 14** du règlement n° 726/2004.

Cette AMM se distingue de l'AMM conditionnelle par le fait que les données complètes ne pourront pas être obtenues même après l'autorisation.

Le demandeur doit démontrer qu'il est incapable de fournir des données complètes sur l'efficacité et la sécurité dans des conditions normales d'utilisation pour les raisons suivantes :

- Les indications pour lesquelles le produit en question est destiné sont très rares
- Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, aucune information complète ne peut être fournie
- Il pourrait être contraire à la déontologie de recueillir de telles informations,

Le RCP et la notice d'un produit autorisé en circonstance exceptionnelle doivent mentionner que l'AMM a été accordée sous réserve de certaines obligations spécifiques qui doivent être revues chaque année.

1.6.4. Compassionate use

Cette procédure est décrite au sein de **l'article 83** du règlement n° 726/2004 :

Cette procédure permet de mettre à disposition, un traitement non autorisé, pour les patients de l'Union Européenne souffrant d'une maladie pour laquelle :

- Il n'existe pas de traitements alternatifs autorisés.
- Les patients ne peuvent pas être inclus dans un essai clinique.

Cette procédure doit remplir les conditions suivantes :

- Le médicament doit être mis à la disposition des patients souffrant d'une maladie chronique ou grave, ou d'une maladie menaçant la vie et qui ne peut pas être traitée de manière satisfaisante par un médicament autorisé dans l'union européenne.
- Elle est destinée à un groupe de patients.

- Le médicament fait soit l'objet d'une demande d'AMM en cours via une procédure centralisée ou soit est en cours d'essai clinique.

Lorsqu'un EM souhaite demander un « compassionate use » pour un médicament, son autorité compétente doit en notifier l'EMA. Suite à la notification, le CHMP peut adopter un avis sur les conditions d'utilisation, de distribution et les patients ciblés pour une utilisation compassionnelle dans une indication thérapeutique donnée. Les avis du CHMP ne sont pas contraignants mais doivent être pris en compte par l'EM³³.

1.6.5. PRIME³⁴

PRIME pour Priority Medicines est un programme lancé en mars **2016** par l'EMA afin de renforcer le soutien au développement de médicaments ciblant un besoin médical non satisfait.

Ce programme dont la participation est volontaire repose sur une interaction importante entre l'EMA, les demandeurs et les patients, ainsi que sur deux piliers déjà existants qui sont le conseil scientifique et la procédure accélérée.

PRIME a pour objectif, en engageant des discussions et un accompagnement précoce avec les demandeurs, d'améliorer les conceptions des essais cliniques, afin que les données générées conviennent à l'évaluation d'une demande d'AMM.

Ce programme ne concerne que les médicaments pouvant offrir un avantage thérapeutique important par rapport aux traitements déjà disponibles sur le marché, il concerne aussi les thérapeutiques pour des patients sans options de traitement. Le demandeur doit démontrer que son médicament satisfait ces besoins sur la base de données cliniques précoces.

Si un médicament est désigné pour PRIME, l'EMA désigne un rapporteur au sein du CHMP ou du CAT qui devra fournir un soutien continu au demandeur. Une réunion appelée « Kick-off meeting » sera conduite entre le rapporteur et un groupe d'experts multidisciplinaires afin d'orienter le plan de développement global et la stratégie réglementaire. Des avis scientifiques seront fournis à chaque étape clé du développement.

PRIME est accessible à toutes les compagnies ; cependant il offre des avantages supérieurs aux chercheurs académiques, micro, petite, ou moyenne entreprises qui peuvent en faire la demande plus tôt. En effet ces compagnies peuvent avoir accès au programme sur la base de données non cliniques convaincantes et de données de tolérabilité issues des essais cliniques initiaux.

Le 07/05/2018, l'EMA a publié un rapport sur les résultats de ce programme après 2 ans de mise en place. Ce dernier précise que sur les **177 demandes**, 36 produits ont obtenu l'éligibilité au programme. Parmi ces produits :

- 30 concernent des maladies rares
- 16 ont une indication pédiatrique
- 15 sont des produits de thérapies innovantes.

Les principales aires thérapeutiques concernées sont les cancers, la neurologie, les maladies hématologiques ou encore les infections (hépatite D, virus Ebola...).

A la date du 07/05/2018, 3 produits étaient en cours d'évaluation afin d'obtenir une AMM.

1.6.6. Résumé

PRIME	
Principe	Système de soutien pour le développement de thérapies
Médicaments éligibles	Identique à l'évaluation accélérée : médicament d'intérêt majeur pour la santé publique afin de satisfaire un besoin médical non satisfait (innovation thérapeutique)
Quand en faire la demande	Au cours du développement, sur la base de preuves cliniques préliminaires (PoC). Les micros, petites et moyennes entreprises (PME) et les universitaires peuvent avoir accès à un stade plus précoce puisque seuls les résultats d'une première étude sur l'homme sont requis.
Caractéristiques	Identification précoce des médicaments sujets à une évaluation accélérée. Nomination du rapporteur plus tôt, il pourra ainsi suivre le développement du médicament. Renforcement du soutien scientifique et réglementaire. Une personne dite de contact à l'EMA sera assignée à la demande.

Procédure accélérée	
Principe	Outil réglementaire pour un accès plus rapide au marché.
Médicaments éligibles	Médicaments d'intérêt majeur pour la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique (besoin médical non satisfait)

Quand en faire la demande	6-7 mois avant le dépôt de la demande d'AMM, il faut informer l'EMA de son intention de demander la procédure accélérée. 2-3 mois avant le dépôt de l'AMM il faut déposer la demande de procédure accélérée. Alternative : si l'accès à PRIME a déjà été accordé, il faut demander que les critères d'évaluation accélérée soient reconfirmés avant la demande d'AMM.
Caractéristiques	Réduit le délai d'évaluation des demandes d'AMM à 150 jours ou moins (par rapport aux 210 jours standard)

AMM conditionnelle	
Principe	Outil réglementaire pour un accès plus rapide au marché.
Médicaments éligibles	Médicaments pour : <ul style="list-style-type: none"> - Maladies graves débilitantes ou potentiellement mortelles, - Situation d'urgence, - Médicaments orphelins <p>Qui remplissent les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Balance bénéfique/ risque positive, - Le demandeur est susceptible de fournir des données complètes après l'AMM - Le médicament doit répondre à un besoin médical non satisfait - Les avantages de la disponibilité immédiate du médicament l'emportent sur le risque lié au manque de données.
Quand en faire la demande	Il faut discuter de l'éligibilité à cette procédure le plus tôt possible, au cours du développement à travers les conseils scientifiques et l'aide au protocole. Il faut faire la demande de cette procédure lors de la soumission de la demande d'AMM. Cette procédure peut être proposée par le CHMP lors de l'évaluation de la demande d'AMM.
Caractéristiques	Autorisation préalable du médicament pour des patients ayant des besoins médicaux non satisfaits, sur la base de données cliniques non complètes. Les données cliniques seront complétées après l'AMM dans un délai convenu par le CHMP.

Utilisation compassionnelle	
Principe	Outil réglementaire pour un accès plus rapide au marché.
Médicaments éligibles	<ul style="list-style-type: none"> - Le médicament doit être mis à la disposition des patients souffrant d'une maladie chronique ou grave, ou d'une maladie menaçant la vie et qui ne peut pas être traitée de manière satisfaisante par un médicament autorisé dans l'Union Européenne.

	<ul style="list-style-type: none"> - Elle est destinée à un groupe de patients. - Le médicament fait soit l'objet d'une demande d'AMM en cours via une procédure centralisée ou est en cours d'essai clinique.
Quand en faire la demande	L'avis du CHMP sur l'utilisation compassionnelle ne peut être demandé par les demandeurs. Ils doivent demander aux autorités nationales compétentes.
Caractéristiques	Bénéfice pour des patients gravement malades ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante et ne pouvant pas être inclus dans des essais cliniques en cours.

Table 4: Comparaison des procédures spéciales d'accès au marché en Europe

1.7. Données publiées par l'EMA

1.7.1. Le rapport d'évaluation du médicament (EPAR)

D'après le règlement n° 726/2004, une fois la demande évaluée l'EMA se doit de publier un « rapport d'évaluation du médicament » communément appelé European Public Assessment Report (EPAR). Ce rapport publié sur le site de l'EMA ne concerne que les produits évalués via une procédure centralisée, qu'ils aient obtenu une autorisation de mise sur le marché ou non. L'objectif est de mettre en évidence les conclusions scientifiques du comité qui a évalué la demande. Pour une nouvelle demande de mise sur le marché, le rapport est publié à peu près deux mois après l'adoption des conclusions scientifiques de l'EMA, il est maintenu à jour tout au long du cycle de vie du médicament.

1.7.2. La publication des données cliniques

En Octobre 2016 l'EMA a pris la décision de publier les données cliniques soumises par les compagnies pharmaceutiques afin de soutenir leurs demandes d'AMM via la procédure centralisée (tout en protégeant et en ne divulguant pas les données commerciales confidentielles). Cette procédure a pour objectif d'éviter la duplication des essais cliniques et ainsi favoriser l'innovation, de renforcer la confiance du publique dans les processus scientifiques de l'EMA et de permettre aux investigateurs et chercheurs de réévaluer les données cliniques.

Cette procédure a pour le moment été suspendue suite à la restriction salariale engendrée par le Brexit.

2. Au Canada

2.1. Principales réglementations en vigueur³⁵

Comme en Europe, le demandeur a pour obligation de mettre en évidence la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament qu'il souhaite mettre sur le marché.

Ces trois caractéristiques sont évaluées par la Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments (**DGPSA**).

La loi sur les aliments et drogues³⁶ ainsi que son règlement³⁷ (C.R.C., ch. 870) régulent l'accès au marché des médicaments au Canada.

2.2. Les essais cliniques³⁸

2.2.1. Généralités

Les essais cliniques sont réglementés par la **Loi sur les aliments et drogues** ainsi que par son Règlement. La ligne directrice, à l'intention des promoteurs d'essais cliniques, et des demandes d'essais cliniques, permet d'aider le promoteur à comprendre les obligations réglementaires du Règlement.³⁸

La structure des essais cliniques (phase I, II, III et IV) est identique entre l'Europe et le Canada. Cependant pour les études de phase IV, au Canada, il n'est pas nécessaire de déposer une demande d'autorisation d'essai clinique contrairement à l'Europe, si et seulement si, l'essai possède les mêmes caractéristiques que les médicaments mis sur le marché (indication et usage clinique, population de patients ciblée, voie d'administration et posologie).

En plus d'une autorisation d'essai clinique délivrée par l'office des essais cliniques, le promoteur doit obtenir l'approbation de chaque lieu d'essai clinique par un comité d'éthique à la recherche (CER).

2.2.2. Réunion de préconsultation

Avant de déposer une demande d'autorisation d'essai clinique (DEC) auprès de Santé Canada, il est recommandé de solliciter une réunion de consultation préalable au dépôt.

Cette réunion permet au promoteur d'adapter sa soumission aux attentes particulières de Santé Canada et permet ainsi à l'agence de se faire une première idée du produit.

La demande de consultation préalable doit se faire par lettre écrite dans laquelle le promoteur propose 4 dates et heures qui peuvent convenir. Cette lettre est accompagnée d'un sommaire de l'étude envisagée, ainsi que de la liste des questions. Lorsque la direction concernée confirme la date de la réunion, le demandeur se doit de préparer la « trousse d'information » qu'il doit fournir 30 jours avant la date de la réunion.

Composition de la trousse d'information :

- Ordre du jour proposé, diapositives et liste complète des participants,
- Sommaire des données déjà disponibles,
- Stratégie des études cliniques,
- Durée des études cliniques envisagées sur le territoire canadien,
- Informations sur la qualité du médicament.

Suite à la réunion, le promoteur se doit de rédiger le compte rendu et de le faire parvenir dans les 14 jours suivants à la direction.

2.2.3. Demande d'essai clinique (DEC)

Le dossier de demande d'essai clinique au Canada est plus structuré qu'en Europe et il est recommandé de le présenter au format CTD. Il s'articule autour de « trois modules :

- **Module 1** : renseignements administratifs et cliniques pertinents à l'essai clinique
- **Module 2** : renseignements relatifs à la qualité (chimie et fabrication) sur le(s) produits(s) médicamenteux à utiliser dans le cadre de l'essai clinique.
- **Module 3** : renseignements de soutiens additionnels de qualité »³⁹.

La demande d'essai clinique doit être adressée à l'office des essais cliniques (Office of Clinical trials-OCT) que l'on retrouve au sein de la direction des produits thérapeutiques. L'accusé de réception envoyé au promoteur définit la date de début d'évaluation de l'EC. Cet accusé de réception informe par la même occasion que dans le cas où la DEC est autorisée, Santé Canada publie sur sa base de données (équivalent de clinicaltrial.gov en Europe) : le numéro de protocole, le titre du protocole, le nom du médicament, la condition médicale, la population à

l'étude, la date d'autorisation, le nom du promoteur, le numéro de contrôle de Santé Canada et la date du début et de fin de l'essai clinique³⁹.

- **Première étape - Examen préliminaire :**

Cette étape est équivalente à la validation administrative en Europe. Si la DEC est complète, un accusé de réception sera envoyé indiquant que le début de l'évaluation a commencé à la date de réception de la DEC par Santé Canada. Si la demande est jugée incomplète, Santé Canada peut envoyer une demande d'éclaircissement ou une lettre de rejet à l'examen préliminaire :

- Demandes d'éclaircissement : le promoteur se doit de répondre dans les deux jours ouvrés.
- Lettre de rejet à l'examen préliminaire : cette lettre décrit les lacunes de la DEC. Le promoteur peut compléter/ modifier sa DEC et la redéposer. Dans ce cas, la DEC redéposée sera considérée comme une DEC indépendante de la précédente et un nouveau numéro de contrôle lui sera assigné.

- **Seconde étape – Examen de la DEC :**

Si des questions mineures sont adressées au promoteur pendant l'examen de la DEC, ce dernier aura 48 heures pour y répondre. S'il ne peut pas fournir de réponses dans le délai imparti, il devra retirer sa demande et la redéposer à nouveau sans préjudices.

S'il est jugé que la demande présente des lacunes majeures ou que le promoteur ne répond pas aux questions, un avis de non satisfaction (ANS) sera émis. Si le promoteur souhaite soumettre à nouveau sa DEC, un nouveau numéro de contrôle lui sera assigné.

Si la DEC est acceptable, une lettre de non objection (LNO) est envoyée au promoteur qui pourra commencer son essai clinique sous réserve de l'approbation pas le comité d'éthique de recherche.

- **Troisième étape – CER et engagement :**

Comme précisé précédemment, le promoteur doit s'assurer :

- D'obtenir l'approbation du comité d'éthique à la recherche (CER).
- De détenir le formulaire d'engagement du chercheur qualifié.

- De fournir à Santé Canada le formulaire d'information sur le lieu de l'essai clinique.

2.3. La demande d'AMM⁵

2.3.1. La rencontre préalable

La rencontre préalable permet aux évaluateurs de Santé Canada d'obtenir un aperçu de la demande d'AMM à venir. Cette réunion permet de mettre en avant les premières questions potentielles des évaluateurs et de vérifier que les études mises en place sont adaptées au produit.

Lors de la demande de la réunion préalable, le demandeur doit fournir les renseignements suivants afin que Santé Canada puisse établir l'utilité de la demande :

- L'objet de la réunion
- La description du produit
- Trois propositions de dates de réunion.

Au moins deux semaines avant la réunion, le demandeur se doit de fournir les informations suivantes :

- Une lettre d'accompagnement
- Un ordre du jour pour la réunion
- Une liste de questions
- Un résumé du produit pharmaceutique faisant l'objet de la réunion
- Les dosages prévus
- Si le produit est autorisé à l'étranger, un aperçu des antécédents de commercialisation
- Un résumé de l'élaboration du produit
- Un résumé des études cliniques
- La ou les indications prévues
- Un résumé des données de sécurité et d'efficacité.

2.3.2. Dépôt de la demande d'AMM

Le dépôt de la demande d'AMM (ou demande de présentation de drogue nouvelle) peut s'effectuer au format CTD, au format e-CTD ou au format Hybrid e-CTD (seul le module 1 du dossier est au format papier).

- **La phase de « Log In »**

La soumission du dossier doit se faire auprès de la SIPD (Submission Information and Policy Division) qui effectue une évaluation administrative de la demande dans les 10 jours. C'est à ce moment qu'un numéro de contrôle est attribué à la demande afin d'en effectuer le suivi.

- **La phase de « Screening » ou de revue**

Santé Canada vérifie que toutes les informations demandées sont présentes, que les références croisées sont pertinentes et détaillées, et que le format de la soumission est approprié. Cette phase dure 45 jours.

Suite à la phase de screening, 4 types de documents peuvent être émis par Santé Canada :

Clarifax	<ul style="list-style-type: none"> • Des questions mineures sont posées par l'autorité. • Le demandeur a entre 10 et 15 jours pour y répondre.
Screening Deficiency notice (SDN)	<ul style="list-style-type: none"> • Des points de divergences majeures sont mis en évidence par l'autorité. • Le demandeur a 45 jours pour y répondre. • La soumission est ensuite soumise à une seconde revue (screening) de 45 jours.
Screening Rejection Letter	<ul style="list-style-type: none"> • Retrait de la soumission si les réponses à la Screening Deficiency notice ne satisfont pas Santé Canada.
Screening Acceptance letter	<ul style="list-style-type: none"> • La soumission est jugée acceptable. • Le demandeur doit payer 75% des redevances. • La soumission est transmise aux unités spécialisées : la partie CMC (qualité pharmaceutique) au bureau des sciences pharmaceutiques et les parties pré-cliniques et cliniques aux bureaux correspondants.

- **La phase d'évaluation**

Aucun calendrier officiel n'est publié par la direction des produits thérapeutiques, cependant il est prévu que l'évaluation de la demande ne dépasse pas 300 jours. La partie CMC (qualité) et la partie clinique subissent toujours une seconde revue afin d'obtenir une opinion supplémentaire.

Au cours de la phase d'évaluation, 3 documents peuvent être émis par Santé Canada :

Clarifaxes	<ul style="list-style-type: none"> • Des questions mineures sont posées par l'autorité. • Le demandeur a entre 10 et 15 jours pour y répondre. • Il n'y a pas de limites pour le nombre de clarifications mais chaque clarification sera traitée de façon indépendante.
Notice of deficiency (NOD)	<ul style="list-style-type: none"> • Cet avis met en évidence une ou des déficience(s) majeure(s). • Le demandeur a 90 jours pour répondre aux questions. • Lorsque la direction des produits thérapeutiques reçoit les réponses, une nouvelle phase de revue est mise en place. • Si la ou les réponses sont satisfaisante(s), une nouvelle phase d'évaluation commence. • Si la ou les réponses ne sont pas satisfaisante(s), une « Notice of Deficiency withdrawal letter » sera émise par l'agence. • Une seule NOD par soumission sera émise.
Notice of Deficiency Withdrawal Letter (NOD-W)	<ul style="list-style-type: none"> • Si la réponse à la notice de déficience est jugée incomplète ou insuffisante, la soumission devra être retirée et une NOD-W letter sera émise par l'agence. • Le demandeur pourra à tout moment re-soumettre sa demande.

A la fin de la phase d'évaluation, 3 documents peuvent être soumis par Santé Canada :

Notice of Compliance (NOC)	<ul style="list-style-type: none"> • Cet avis indique que la soumission est approuvée et que le demandeur peut mettre sur le marché son produit sous réserve de l'approbation du comité d'éthique.
Notice of Non Compliance (NON)	<ul style="list-style-type: none"> • L'évaluation a été complétée. • Le demandeur a 90 jours pour répondre aux questions majeures. • La soumission repasse par le processus de revue et d'évaluation. • Si les problèmes ne sont pas résolus à cette étape, la soumission est retirée.
Notice of Non Compliance Withdrawal Letter (NON-W)	<ul style="list-style-type: none"> • Si au cours de la phase de revue de la réponse à un avis de non-conformité (NON), cette dernière est considérée incomplète ou déficiente, elle sera rejetée et la soumission devra être retirée.

Dans tous les cas, suite à un retrait spontané, à une NOD-W ou à une NON-W, si un demandeur souhaite redéposer sa demande, cette dernière sera considérée comme une nouvelle demande et un nouveau numéro de contrôle lui sera attribué.

- **Les différents cas de resoumission :**

Resoumission dans les 5 ans suivant un avis de non-conformité avec retrait (NON-W) :

- Le demandeur doit seulement resoumettre les informations qui ont été identifiées comme problématiques et qui ont conduit au NON-W.
- Il faut qu'il soumette également un résumé des modifications apportées entre la soumission originale et la resoumission.
- Enfin, il se doit d'inclure le numéro de contrôle de la première soumission.

Resoumission après les 5 ans suivant un avis de non-conformité avec retrait (NON-W) ou resoumission après un avis de déficience avec retrait (NOD-W) :

- Le demandeur doit resoumettre toutes les informations.

Resoumission suite au retrait pris à l'initiative du demandeur pendant la revue des réponses à un avis de non-conformité :

- Le demandeur n'a besoin de fournir que les réponses aux questions relatives à l'avis de non-conformité.

Resoumission suite au retrait pris à l'initiative du demandeur à n'importe quel autre moment de la procédure :

- Le demandeur se voit dans l'obligation de refournir toutes les informations.

- **Le gestionnaire de projet réglementaire (Regulatory project manager - RPM)**

Un RPM est affecté à chaque bureau d'examen de la direction des produits thérapeutiques. Cette personne sert de principal point de contact entre le bureau d'examen et le demandeur.

- **Le code DIN**

Ce code numérique d'identification du médicament est un code à 8 chiffres attribué à tous les médicaments ayant reçu une autorisation de mise sur le marché au Canada.

2.4. Autres procédures d'accès au marché

2.4.1. L'évaluation prioritaire⁴⁰

L'évaluation prioritaire est une procédure de mise sur le marché qui s'adresse aux médicaments traitants une maladie grave potentiellement mortelle ou débilante pour laquelle aucun médicament n'est actuellement mis sur le marché au Canada. De plus, le médicament doit démontrer un rapport bénéfice/risque plus important que les thérapies ou les outils de prévention/ de diagnostic disponibles.

- **Demande d'évaluation prioritaire**

Comme pour la demande d'AMM, le demandeur est encouragé par Santé Canada à solliciter une rencontre préalable au dépôt de la demande.

Avant de déposer sa demande d'AMM sous le statut prioritaire, le demandeur se doit de fournir une demande écrite d'évaluation prioritaire, ainsi qu'un dossier d'évaluation clinique.

Sections	Informations à fournir
1- Renseignements généraux	Nom, indication, situation réglementaire
2- Maladie ou affection grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilante	Description de la maladie ou affection et du contexte clinique dans lequel le produit sera utilisé, le demandeur doit indiquer comment le produit peut apporter un avantage significatif par rapport à un produit déjà sur le marché.
3- « (...) un traitement, une prévention ou un diagnostic efficace d'une maladie ou affection pour lesquelles aucun médicament n'est actuellement commercialisé au Canada »	Expliquer comment le produit peut satisfaire un besoin médical non satisfait.
4- « (...) une efficacité améliorée significative et/ou une diminution du risque significatif, de sorte que l'ensemble du profil avantage/risque est amélioré sur	Justifier l'ensemble de l'amélioration du profil avantage/risques sur les thérapies actuellement sur le marché.

les thérapies existantes, les agents préventifs ou les agents diagnostics pour une maladie ou affection qui ne sont pas gérés adéquatement par un médicament commercialisé au Canada »	
5- Preuves cliniques	Conception des études, les résultats obtenus et le statut des études en cours.
6- Information supplémentaire	-

Table 5 : Composition du dossier d'évaluation clinique⁴¹

L'envoi de la demande de statut prioritaire doit se faire à la direction concernée dans laquelle un évaluateur clinique sera assigné. Si l'évaluateur clinique demande plus d'informations au demandeur, ce dernier doit les fournir dans les deux jours ouvrables. L'évaluation de la demande de statut s'effectuera dans les 30 jours suivant sa réception. Le demandeur aura 60 jours pour déposer son dossier de demande d'AMM en procédure accélérée à partir de la date d'émission de la lettre d'acceptation de son statut d'évaluation prioritaire.

- **L'examen de la demande d'AMM**

L'évaluation d'une présentation de drogue nouvelle possédant un statut prioritaire est constitué de trois phases :

- 10 jours pour le traitement.
- 25 jours pour l'évaluation préalable de la présentation.
- 180 jours pour l'examen de la présentation.

2.4.2. Avis de conformité avec conditions⁴²

Un avis de conformité avec condition (AC-C) permet au demandeur d'accéder au marché plus rapidement à la condition que ce dernier accepte de mettre en place des études supplémentaire afin d'apporter une quantité plus importante de preuves de l'avantage clinique du nouveau produit.

De plus, le produit doit présenter un profil d'innocuité ainsi que des données chimiques et de fabrication (qualité du produit) acceptables.

Le demandeur doit ainsi s'engager par écrit à répondre à toutes les obligations qui incombent à son produit avec ce statut particulier.

Afin d'être éligible à cette procédure, le demandeur se doit de présenter son produit lors d'une réunion préalable au dépôt de sa demande. Dans les 10 jours suivants cette réunion, Health Canada statuera sur son admissibilité. Comme pour la procédure d'évaluation accélérée, dès réception de l'avis d'admissibilité, le demandeur aura 60 jours pour déposer sa demande d'AMM sous condition⁴³.

L'évaluation d'une présentation de drogue nouvelle prétendant à un avis de conformité avec conditions (AC-C) est constituée de trois phases :

- 10 jours pour le traitement.
- 25 jours pour l'évaluation préalable de la présentation.
- 200 jours pour l'examen de la présentation.

2.4.3. Comparaison du calendrier des procédures de mise sur le marché

Procédure	Traitement	Evaluation préalable	Examen
Normal	10 j	45 j	300 j
Prioritaire	10 j	25 j	180 j
AC - C	10 j	25 j	200 j

Table 6 : *Comparaison du calendrier des procédures de mise sur le marché au Canada*

2.4.4. Accès spécial aux médicaments

Ce programme permet l'accès à des médicaments qui ne sont pas autorisés au Canada pour des patients souffrants de maladies graves ou mortelles. Il est équivalent à la procédure de « Compassionate use » en Europe.

2.5. Données publiées par Health Canada

2.5.1. Summary Basis of Decision (SMD)

Dans un souci de transparence, Health Canada publie depuis 2005 sur le site Web Canada.ca les « Summary Basis of Decision (SMD) » qui sont des documents expliquant pourquoi Santé Canada a autorisé la vente de certains médicaments (cela concerne aussi les dispositifs

médicaux contrairement à l'EPAR que l'on peut retrouver en Europe). Les SMD concernent les nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments ainsi que les demandes d'homologation de dispositifs médicaux de classe III et IV présentant de nouvelles technologies.

2.5.2. Regulatory decision summary (RDS)

Les RDS sont des résumés des décisions réglementaires concernant les nouvelles demandes d'AMM de médicaments ainsi que les demandes d'homologation de dispositifs médicaux de classe IV. Les résumés sont publiés même si la demande d'AMM ou l'homologation a été refusée.

2.6. L'avenir

En 2019, Health Canada devrait publier un nouveau règlement permettant la diffusion publique de renseignements cliniques concernant les médicaments et les dispositifs médicaux de classe III/IV obtenant une autorisation de mise sur le marché ou une homologation. Ce règlement a été motivé par l'obligation de transparence envers les Canadiens poussée par la loi Vanessa.

De plus la publication des données cliniques a été mise en place en 2016 par l'EMA (voir partie 1.7.2).

Pour le moment cette diffusion n'est pas obligatoire et se pratique sur la base du volontariat.

NB : La loi Vanessa est une loi modifiant la loi sur les aliments et drogues, elle vise à protéger les Canadiens contre les médicaments dangereux.

La loi a été nommée Vanessa en hommage la fille du député Terence Young décédée subitement en ingérant du cisapride (médicament prescrit en cas de vomissements).

3. Conclusion

Europe	Canada
Principales réglementations	
Directive 2001/83/CE & 2001/20/CE	Lois sur les aliments et drogues L.R.C (1985), ch. F-27 & Règlement sur les aliments et drogues C.R.C., ch.870
DAEC	DEC
Les essais cliniques	
<ul style="list-style-type: none"> • 4 phases • Une autorisation est obligatoire pour chaque phase. • Format de dépôt de la DAEC ≠ entre chaque EM. • Nouveau règlement bientôt applicable : 536/2014 → Harmonisation des DAEC entre les EM. 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 phases • Pas d'autorisation obligatoire pour les essais cliniques de phase IV (sous conditions). • Dépôt de la DEC au format « CTD adapté » → 3 modules.
Particularités	
<ul style="list-style-type: none"> • PIP obligatoire. • Possibilité d'une demande de désignation orpheline. • Procédure PRIME. • PUMA 	<ul style="list-style-type: none"> • N/A • N/A • N/A • N/A
AMM	PDN
Mise sur le marché	
Format : CTD/e-CTD 3 types de procédures : <ul style="list-style-type: none"> • Centralisée : 210 j • Décentralisée • De reconnaissance mutuelle 	Format : CTD/e-CTD 1 seule procédure : 355 j
AMM	PDN
Autres procédures de mise sur le marché	
<ul style="list-style-type: none"> • Procédure accélérée • AMM conditionnelle • Compassionate Use • AMM sous circonstances exceptionnelles 	<ul style="list-style-type: none"> • Procédure prioritaire • Avis de conformité avec conditions • Accès spécial aux médicaments
Transparence sur la décision prise par les agences	
European Public Assessment : <ul style="list-style-type: none"> • Que pour les médicaments à usage humain (ou vétérinaire) via une demande d'AMM centralisée La publication des données cliniques concernant les demandes d'AMM déposées via la procédure centralisée.	Summary Basis of Decision : <ul style="list-style-type: none"> • Concerne les médicaments (et les dispositifs médicaux de classe III/IV) Regulatory Decision Summary : <ul style="list-style-type: none"> • Concerne les médicaments (et les dispositifs médicaux de classe IV)

Table 7 : Comparaison du système Européen et Canadien de mise sur le marché d'un médicament en janvier 2018

Cette seconde partie permet de montrer que la mise sur le marché de médicaments en Europe et au Canada s'articule autour de principes communs qui sont les autorisations d'essais cliniques et les procédures de demandes d'AMM. Cependant des différences importantes sont mise en évidence : l'absence au Canada de réglementation poussant le développement de médicaments pédiatriques et l'absence de procédure de désignation orpheline. Cela s'explique par le fait que le plus proche voisin du Canada n'est autre que les Etats-Unis. En possédant la désignation orpheline et le Pediatric Research Equity Act, les Etats-Unis représentent un « hub » important de recherche et de développement concernant les thérapeutiques traitant les maladies rares et les maladies dites de niche. De par sa proximité, le Canada profite de cette recherche, puisque la plupart des médicaments qui obtiennent une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis, demandent ensuite une autorisation d'AMM au Canada. Ainsi, les médicaments ayant obtenu une désignation orpheline, ou possédant des données cliniques robustes chez l'enfant, feront l'objet d'évaluation sous la procédure accélérée au Canada.

Les derniers objectifs publiés par Health-Canada confirment cette tendance. En effet, l'agence a pour but de réduire le temps de revue des nouvelles demandes d'AMM, via la procédure accélérée, et met de côté le projet de désignation orpheline évoqué en 2015.

**Troisième partie : la mise sur le marché d'un dispositif
médical**

Les dispositifs médicaux se distinguent des médicaments par leur mode d'action qui est physique et non pharmacologique, immunologique ou métabolique. Un dispositif médical peut aller du simple pansement jusqu'au cathéter entrant en contact direct avec le cœur afin de traiter la fibrillation atriale. De part cette grande diversité de produits, un cadre réglementaire bien défini est nécessaire afin d'assurer la sécurité des patients. Nous allons voir dans cette troisième partie comment ces produits sont encadrés et comment les autorités mettent en place des procédures distinctes afin d'évaluer les différentes catégories de dispositifs médicaux.

1. En Europe

1.1. Principales réglementations en vigueur

Les dispositifs médicaux (DM) ont été réglementés par trois directives, puis par des règlements :

- La directive **93/42/CE**⁴⁴, la plus générale
- La directive **98/79/CE**⁴⁵, concernant les DM de diagnostic in vitro
- La directive **90/385/CE**⁴⁶, concernant les DM implantables actifs.
- Le règlement (UE) 2017/745, relatif aux dispositifs médicaux et abrogeant les directives 90/385/CE et 93/42/CE
- Le règlement (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE

La directive 93/42/CE définit le dispositif médical comme étant : « *Tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant, à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci. Le matériel du fabricant a des finalités :*

- *De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,*
- *De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*
- *D'étude ou de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- *De maîtrise de la conception,*

Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques, ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens ».

La directive 93/42/CE est notamment constituée des annexes suivantes :

- Annexe I : exigences essentielles (applicable pour tous les DM)
- Annexe II : système complet d'assurance de la qualité (ISO 13485)
- Annexe V : déclaration CE de conformité (assurance de la qualité de la production)
- Annexe VI : déclaration CE de conformité (assurance de la qualité des produits)
- Annexe IX : critères utilisés pour définir la classification.

1.2. Définir la classe du dispositif médical⁴⁷

La classification des DM permet d'associer un niveau de risques pour chaque produit. Le choix de la classe repose sur des règles définies par la directive 93/42/CE. Ces règles reposent à la fois sur des caractéristiques générales comme la durée d'utilisation, la possibilité ou non de réutilisation, mais aussi sur des caractéristiques intrinsèques au produit comme la visée thérapeutique ou de diagnostic. Si plusieurs règles peuvent s'appliquer pour un même produit, la classification retenue sera la plus élevée.

Classe I	Faible degré de risque
Classe IIa	Degré moyen de risque
Classe IIb	Potentiel élevé de risque
Classe III	Potentiel très sérieux de risque

Classe	Exemples (liste non exhaustive)
Classe I	<ul style="list-style-type: none"> • Dispositifs non invasifs • Des instruments chirurgicaux réutilisables • Des dispositifs en contact avec une peau lésée utilisés comme barrière mécanique
Classe Iia	<ul style="list-style-type: none"> • Des instruments de diagnostic • Des instruments destinés à conduire ou stocker du sang, des fluides ou des tissus • Des dispositifs invasifs de type chirurgical
Classe IIb	<ul style="list-style-type: none"> • Des implants chirurgicaux long terme • Des dispositifs contraceptifs et des dispositifs de protection vis-à-vis des MST

	<ul style="list-style-type: none"> • Des dispositifs médicaux actifs destinés au contrôle ou au monitoring de l'administration dans le corps du patient d'un liquide biologique
Classe III	<ul style="list-style-type: none"> • Des dispositifs en contact avec le système nerveux central, le cœur et le système sanguin • Des dispositifs incorporant une substance qui lorsqu'elle est utilisée séparément est considérée comme médicamenteuse • Des implants chirurgicaux long terme ou biodégradable • Des dispositifs incorporant des produits d'origine animale

Table 8 : Les différentes classes de DM en Europe⁴⁸

Si un produit associe à la fois un DM et un médicament, le fabricant doit réfléchir à la qualification du produit qui peut être : un DM (par exemple un DM réutilisable destiné à l'administration d'un médicament), un DM combiné (association entre un DM et un médicament ayant une action accessoire) ou un médicament (action prépondérante du médicament vis-à-vis du dispositif). Le fabricant peut se reporter au document d'aide à la qualification : **MEDDEV 2.1/3**.

NB : Les guides MEDDEV sont élaborés par des groupes de travail, validés par le MDEG (Medical Devices Experts Group) et établis au sein de la commission européenne. Ce groupe est constitué d'autorités compétentes, d'organismes notifiés ou encore de syndicats européens de fabricants.

Exemple d'un cathéter imprégné d'héparine :

- si la fonction principale du produit est attribuable au cathéter, le produit sera un DM combiné
- si la fonction principale du produit est attribuable à l'héparine et non au cathéter, le produit sera un médicament.

1.3. Mettre en évidence l'efficacité et la sécurité du DM

Trop peu de fabricants effectuaient des évaluations cliniques avant la mise sur le marché de leurs DM, c'est pour cela que la directive 2007/47/CE⁴⁹ a modifié la directive 93/42/CE en rendant l'évaluation clinique obligatoire.

La nouvelle Annexe X décrit ainsi les obligations cliniques avant la mise sur le marché du DM (avant le marquage CE) :

- si l'équivalence entre deux DM est démontrée, l'analyse critique de la littérature sera suffisante. En effet, beaucoup de DM ont des conceptions très proches sans pour autant être des copies. Deux DM sont considérés comme équivalents si le fabricant peut mettre en évidence, l'équivalence clinique (localisation, population), l'équivalence technique (propriétés) et l'équivalence biologique (biocompatibilité).
- la conduite d'un essai clinique est obligatoire pour les DM de classe III et les DM implantables. « Dans le cas de dispositifs implantables et de dispositifs faisant partie de la classe III, les investigations cliniques doivent être réalisées, sauf si le recours aux données cliniques existantes peut être dûment justifié » *Directive 93/42/CE*. Cette justification ne peut pas reposer uniquement sur l'équivalence à un autre DM.

Trois guides européens permettent d'éclairer les choix des méthodologies utilisées :

- **MEDDEV 2.7/1** Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies,
- **MEDDEV 2.7/4** Guidelines on Clinical investigations (évaluation clinique avant le marquage CE)
- **MEDDEV 2.12/2** Post market clinical follow-up studies.

Lorsqu'un fabricant souhaite, ou se doit de demander une autorisation d'essai clinique, il est soumis aux mêmes règles que les demandes d'AEC des médicaments.

NB : les investigations cliniques conduites dans le but d'obtenir le marquage CE ont pour objectif de mettre en évidence les performances et la sécurité du DM. Cependant afin d'obtenir le remboursement du DM, les investigations cliniques, doivent mettre en évidence la place du dispositif dans l'arsenal déjà disponible. Il est donc important que le fabricant anticipe ces différentes exigences qu'il devra inclure dans son programme de développement clinique.

1.4. Le marquage CE

Afin d'être commercialisé sur le marché Européen, un DM n'a pas besoin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché mais, il doit obligatoirement obtenir le marquage CE qui matérialise la conformité d'un produit aux exigences de l'Union.

- **DM de classe I** : *déclaration de conformité du fabricant (auto déclaration de conformité)*

Le fabricant est responsable de la déclaration de conformité du produit.

« Pour les dispositifs de la classe I, autres que ceux sur mesure et ceux destinés à des investigations cliniques, le fabricant suit, pour apposer le marquage CE, la procédure visée à l'annexe VII et établit, avant la mise sur le marché du dispositif, la déclaration CE de conformité requise » *Article 11 – directive 93/42/CE.*

L'annexe VII de la directive précise les deux grandes obligations du fabricant :

- La création de la documentation technique
- La mise en place de processus obligatoires

La documentation technique doit inclure toute information permettant d'évaluer la conformité du produit aux exigences essentielles de la directive (description générale, étiquetage, instructions d'utilisation).

Les processus obligatoires correspondent à tout système mis en place afin de surveiller le produit sur le marché et permettant de réagir rapidement (comme le système utilisé pour prendre en charge les plaintes).

En ce qui concerne les DM de classe I stériles (Is) ou ayant une fonction de mesure (Im), le fabricant doit fournir une assurance de la qualité de la production. L'intervention d'un organisme notifié est donc nécessaire.

- **DM de classe IIa et IIb**: *système complet d'assurance qualité (Standard operating procedures and ISO 13485)*

En plus des obligations décrites pour les DM de classe I, le fabricant doit mettre en place un système complet d'assurance qualité, contrôlé par un organisme notifié.

Pour les DM de **classe IIa**, le fabricant peut faire une auto déclaration de conformité, cependant un contrôle final doit être réalisé par un organisme notifié. Ce contrôle permet de vérifier la bonne mise en œuvre des mesures décrites dans le dossier technique.

Pour les DM de **classe IIb**, le dossier technique est contrôlé par l'ON. Un échantillon doit être fourni par le fabricant afin que l'ON puisse le tester et vérifier sa conformité.

- **DM de classe III** : système complet d'assurance qualité et examen de la conception

Tous les systèmes qualité et de conception du produit sont revus par l'ON.

- **DMIA et DMIV** :

Pour les dispositifs médicaux implantables actifs et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, l'intervention d'un ON est aussi obligatoire.

NB : le certificat de conformité est délivré pour une période de 5 ans et renouvelable ; cependant, des audits de suivi pourront avoir lieu au cours de ces 5 ans.

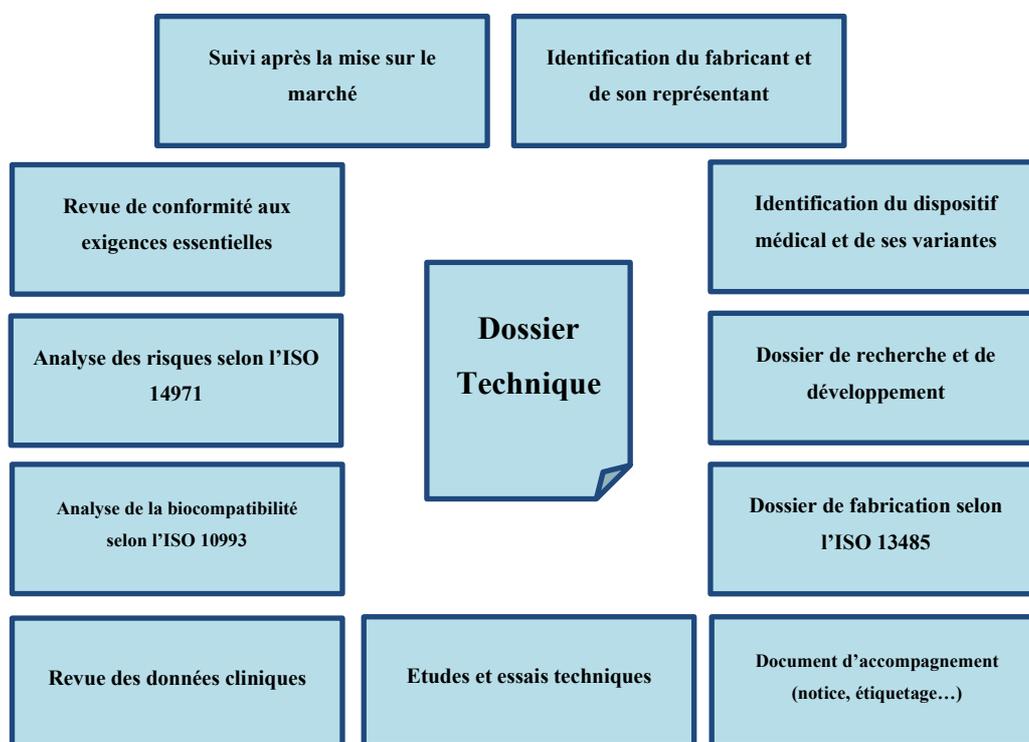


Figure 9 : Contenu d'un dossier technique

1.5. L'avenir

En mai 2017, deux nouveaux règlements ont été publiés :

- **Le règlement n° 2017/745⁵⁰** relatif aux dispositifs médicaux remplaçant les directives 90/385/CE et 93/42/CE.
- **Le règlement n° 2017/746⁵¹** relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

remplaçant la directive 98/79/CE.

Contrairement aux directives, les règlements sont d'application directe dans chaque pays et ne sont pas transposés en droit national. La date d'application et le contenu sont donc identiques dans toute l'Union Européenne.

1.5.1. Calendrier

	Règlement 2017/745	Règlement 2017/746
Entrée en vigueur	26 mai 2017	26 mai 2017
Application	26 mai 2020	26 mai 2022

Table 9 : *Calendrier de mise en place du nouveau règlement sur les DM*

Tous les organismes notifiés (ON) qui ont été notifiés par rapport aux directives, devront être renotifiés par rapport aux règlements. De même, les certificats CE déjà délivrés pour des produits conformes aux directives, devront aussi être réémis par les ON pour être conformes aux règlements.

1.5.2. Stratégie d'application du règlement n° 2017/745

D'après la réglementation, pour un DM déjà marqué CE à la date d'entrée en vigueur du règlement (2017), le fabricant peut maintenir le marquage CE conforme à la directive pendant 4 ans maximum après la date d'application obligatoire du règlement (2020). A partir de cette date (2024), il faudra absolument obtenir un marquage CE conforme au règlement afin que le fabricant puisse continuer à commercialiser son produit.

Cependant, cette extension de validité de 4 ans, ne sera applicable que dans certains cas, puisque certains produits vont changer de classe, en particulier les logiciels qui vont pour la plupart passer en classe IIa, IIb, ou III. Si un changement de classe s'opère par rapport au règlement, il faudra qu'en 2020, le produit ait le marquage CE conforme au nouveau règlement, sinon il ne pourra plus être mis sur le marché.

→ Pour un nouveau DM qu'un fabricant voudrait mettre sur le marché à partir de 2020, il n'aura pas le choix et devra obtenir un marquage CE selon le règlement.

→ Pour un nouveau DM qu'un fabricant aurait voulu mettre sur le marché en 2017-2018, le fabricant devait se demander s'il était pertinent de demander un marquage CE selon la directive, sachant que ce marquage expirerait en 2020 et qu'il faudrait tout de suite chercher à obtenir le marquage CE selon le nouveau règlement.

Cependant, il faut prendre en compte la mise en conformité des ON. En effet, ces organismes ont en pratique 2,5 ans pour obtenir la nouvelle désignation selon le règlement, parce qu'ils doivent attendre 6 mois après son entrée en vigueur pour déposer leur dossier. D'après les estimations, il faudra à peu près 1,5 an pour que tous les ON soient audités et obtiennent leur certification selon le nouveau règlement.

Pour conclure, la fenêtre d'ajustement qui soi-disant se situe entre 2017 et 2024, se réduit en pratique entre les années 2019 et 2020 pour les nouveaux produits qui arrivent sur le marché, et entre les années 2019 et 2021 pour les produits qui se trouvent déjà sur le marché.

De plus, le nombre d'ON va considérablement diminuer, puisque le nouveau règlement intègre un code de bonne conduite qui n'est pas forcément respecté par tous les ON.

1.5.3. Les principaux changements :

- **La PCVRR** : *la Personne Chargée de Veiller au Respect de la Réglementation.*

Les fabricants et les mandataires doivent avoir une PCVRR au sein de leur organisation. Une exception a été prévue pour les micros et petites entreprises (moins de 50 personnes ou moins de 10 millions d'euros de CA). Ces entreprises peuvent ne pas disposer d'une PCVRR au sein de leur organisation, mais elles sont dans l'obligation d'avoir une personne disponible en permanence et sans interruption.

La PCVRR doit avoir un diplôme d'études supérieures + 1 an d'expérience professionnelle en affaires réglementaires (AR) ou en système de management de la qualité (SMQ) des DM, ou 4 ans d'expérience professionnelle en AR ou en SMQ des DM.

Les missions principales de la PCVRR sont les suivantes :

- Vérifier la conformité des DM avant leur libération
- S'assurer que la documentation technique et les déclarations de conformité sont établies et tenues à jour

- Garantir le respect des exigences post commercialisation et le respect des obligations de matériovigilance
- Etablir les déclarations nécessaires en cas de DM pour investigation clinique.

→ Cette personne est en fait l'équivalent du pharmacien responsable dans l'industrie pharmaceutique.

- **EUDAMED**: *European Database on Medical Devices*

Le fabricant, le mandataire et l'importateur devront se faire enregistrer dans une base de données, EUDAMED. Ils vont enregistrer leurs coordonnées, les dispositifs avec leurs identifications, leurs classes, leurs pays d'origine, les certificats CE couvrant ces DM, les Etats membres dans lesquels ils sont mis sur le marché et d'autres informations spécifiques pour les DM de classe III.

- **L'IUD/UDI** : L'Identifiant Unique des Dispositifs.

L'IUD est composé de deux parties :

- L'Identifiant du Dispositif (DI)
- L'Identifiant de Production (PI) : date d'expiration, numéros de lot, numéros de série, version du logiciel.

Un produit conditionné de façon unitaire, aura un code IUD, mais le même produit conditionné par 10 par exemple, aura un code IUD différent. Si l'on met 20 boîtes de 10 produits dans un carton, le carton aura lui-même un code IUD différent. Les différents niveaux de conditionnement devront donc obtenir un code IUD propre ; cependant, le conditionnement de transport, par exemple la palette, n'aura pas de code IUD.

- **Les données cliniques :**

Le document **MEDDEV 2.7/1 rev 4** paru en juin 2016 a été pratiquement repris dans les règlements. Quelques nouveautés ont été ajoutées :

- Il faut mettre en place une SCAC (Surveillance Clinique Après Commercialisation). Il faut donc établir un plan de SCAC et faire un rapport avec une mise à jour au moins

annuelle pour les DM de classe III et les DM implantables.

- Une nouvelle procédure est mise en place, la procédure « Scrutiny » qui est un réexamen des données cliniques par un groupe d'experts européens qui se rajoute à l'examen déjà fait par l'ON et qui va s'appliquer aux DM de classe III et de classe IIb.
- Le RCSPC (Résumé des Caractéristiques de Sécurité et de Performances Cliniques) doit être disponible publiquement sur la base de données EUDAMED. Cela concerne les DM de classe III et les DM implantables.
- Pour les DM de classe III et les dispositifs implantables, les investigations cliniques peuvent ne pas être conduites, si et seulement si, les trois règles suivantes sont respectées :
 - « Le dispositif a été conçu à partir d'un dispositif déjà commercialisé par le même fabricant
 - L'équivalence avec ce dispositif est démontrée et approuvée par l'ON
 - L'évaluation clinique du dispositif actuellement commercialisé suffit à démontrer la conformité du nouveau dispositif (respect des exigences en matière de sécurité et de performance) »⁵².

- **Nouvelles règles de classification :**

Certains DM vont passer de la classe I à la classe IIa, IIb ou III en particulier pratiquement tous les logiciels.

- **Extension du champ :**

Il y a une extension du champ à des dispositifs sans finalité médicale :

- Lentilles de contact sans correction visuelle (destinées à colorer les yeux)
- Les dispositifs de modification de l'anatomie
- Les dispositifs de comblement des rides
- Les lasers, par exemple les lasers pour épilation.

2. Au Canada

2.1. Principales réglementations en vigueur

Au Canada les instruments médicaux sont régulés par une loi et un règlement :

- **La loi sur les aliments et les drogues**
- **Le règlement sur les dispositifs médicaux**

La loi sur les aliments et les drogues/ L.R.C (1985), ch. F-27 définit l'instrument (Device) :
« *Tout instrument, appareil, dispositif ou article semblable ou tout réactif in vitro, y compris tout composant, partie ou accessoire de l'un ou l'autre de ceux-ci, fabriqué ou vendu pour servir à l'une ou l'autre des fins ci-après ou présenté comme pouvant y servir :*

- a) *Le diagnostic, le traitement, l'atténuation ou la prévention d'une maladie, d'un désordre ou d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux ;*
- b) *La restauration, la correction ou la modification de la structure corporelle d'un être humain ou d'un animal, ou du fonctionnement des parties du corps d'un être humain ou d'un animal ;*
- c) *Le diagnostic de la gestation chez l'être humain ou les animaux ;*
- d) *Les soins de l'être humain ou des animaux pendant la gestation ou à la naissance ou les soins post-natal, notamment les soins de leur progéniture ;*
- e) *La prévention de la conception chez l'être humain ou les animaux.*

Est exclu de la présente définition un tel instrument, appareil, dispositif ou article, y compris tout composant, partie ou accessoire de l'un ou l'autre de ceux-ci, servant à l'une ou l'autre des fins visées aux alinéas a) et e) uniquement par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques ou uniquement par des moyens chimiques à l'intérieur ou à la surface du corps d'un être humain ou d'un animal. »

Le règlement sur les dispositifs médicaux DORS/98-282 définit le dispositif médical (medical device) : « *S'entend d'un instrument, au sens de la loi à l'exclusion des instruments destinés à être utilisés à l'égard des animaux* ».

2.2. Définir la classe du dispositif médical

Les règles de classification des IM s'inspirent de celles présentes dans la directive 93/42/CE. Cependant quelques différences sont notables, c'est pour cela que le fabricant se doit d'appliquer les règles énoncées à **l'annexe 1 du règlement Canadien des IM – DORS/98-282**.

Classe I	Faible degré de risque
Classe II	Degré moyen de risque
Classe III	Potentiel élevé de risque
Classe IV	Potentiel très sérieux de risque

Classe	Exemples (liste non exhaustive)
Classe I	<ul style="list-style-type: none">• Lits d'hôpitaux,• Brosses à dent manuelles
Classe II	<ul style="list-style-type: none">• Seringues,• Gants chirurgicaux
Classe III	<ul style="list-style-type: none">• Prothèses de hanche,• Défibrillateurs
Classe IV	<ul style="list-style-type: none">• Implants mammaires,• Pacemaker

Table 10 : Classification des DM au Canada

L'**Annexe 2** présente une représentation graphique des règles de classification⁵³

Afin de déterminer à quelle classe son IM appartient⁵⁴, le fabricant peut :

- S'appuyer sur les règles de classification présentes en annexe 1 du règlement. Ces règles sont classées en fonction du risque du produit : instruments effractifs, instruments non effractifs, instruments actifs ou règles spéciales.
- Vérifier sur le site des instruments déjà homologués par le Canada.
- Consulter la ligne directrice à l'intention de l'industrie – Index des mots clés pour aider les fabricants à vérifier la classification des matériels médicaux.

Si un instrument peut appartenir à deux classes, la classification choisie sera celle qui présente le risque le plus élevé.

La seconde partie de l'annexe 1 du règlement décrit spécifiquement les règles de classification des instruments de diagnostic in vitro (IDIV).

Si un IM autre qu'un instrument de diagnostic in vitro (IDIV) contient une substance pharmaceutique (médicament, produit biologique ou produit de santé naturel), le fabricant doit se référer à la politique de Santé Canada – Produits mixtes : Médicaments et matériels médicaux.⁵⁵

2.3. Mettre en évidence l'efficacité et la sécurité de l'IM⁵⁶

Pour tous les instruments de classe III et IV, le fabricant doit fournir la preuve qu'il a effectué des essais démontrant l'innocuité et l'efficacité de l'IM (en accord avec les exigences définies dans les articles 10 à 20 du règlement – exigences en matière de sûreté et d'efficacité). Par exemple les essais de biocompatibilité, de performances mécaniques, de sécurité électrique ou encore de stérilité sont fréquemment nécessaires.

Le fabricant se voit dans l'obligation de fournir des données cliniques pour les IM innovants et pour les IM à risque élevé. Les essais cliniques menés à l'extérieur du Canada sont souvent acceptés. Chaque preuve clinique doit être présentée sous la forme d'un résumé couvrant les objectifs, la méthodologie et les résultats présentés clairement dans le contexte. Le Canada a tendance à suivre l'Europe et à demander un rapport d'évaluation clinique. Ce rapport peut inclure :

- Le ou les investigation(s) clinique(s) de l'IM
- Les rapports publiés et/ ou non publiés sur d'autres expériences cliniques concernant l'IM en question ou un IM similaire, pour lequel l'équivalence avec le dispositif en question est démontrée
- Le ou les investigation(s) clinique(s) ou études rapportées dans la littérature scientifique d'un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif peut être démontrée.

Pour les IM de classe I, le fabricant n'est pas dans l'obligation de demander une autorisation pour effectuer un essai expérimental. Pour les IM de classe II, il doit présenter une demande d'autorisation constituée de quatre chapitres : l'introduction, les renseignements institutionnels, le protocole et l'étiquetage. Enfin pour les IM de classe III et IV, il doit présenter une demande

d'autorisation constituée de six chapitres : l'introduction, l'analyse du risque, les renseignements institutionnels, le protocole, l'étiquetage et les ententes avec les chercheurs.

Le fabricant doit mettre en évidence la conformité de son système qualité. Pour cela il doit fournir à Santé Canada un certificat émis par un organisme spécialisé lui-même reconnu par le CMDCAS (système canadien d'évaluation de la conformité des instruments médicaux). Les organismes notifiés européens ne sont pas tous reconnus par le CMDCAS.

Pour les IM de classe II, III ou IV, depuis 2003, les fabricants sont tenus de mettre en œuvre un système de qualité conforme à la norme ISO 13485 : 2016 en plus des exigences particulières énoncées dans le règlement canadien.

NB : la plupart des DM de classe Is ou Im en Europe sont des DM de classe II au Canada.

Une fois que la certification ISO 13485 : 2016 est délivrée, une évaluation annuelle est effectuée montrant ainsi la conformité aux exigences du CMDCAS.

2.4. La licence d'établissement ou l'homologation pour les IM

Le Canada, contrairement à l'Europe, n'exige pas la désignation d'un mandataire (représentant légal établi dans le pays dans lequel le fabricant souhaite mettre sur le marché son DM) si le fabricant est étranger. Cependant, les fabricants étrangers de DM Wireless (sans fil – stimulateurs gastriques, implants cochléaires, stimulateurs cardiaques, pompes à insuline...) doivent s'inscrire auprès d'Industrie Canada et nommer un représentant canadien.⁵⁷

→ **Pour les IM de classe I**, le fabricant se doit de demander une licence d'établissement de dispositif médical – MDEL. Cette licence permet de s'assurer que Santé Canada est au courant de l'identité des importateurs et/ou des distributeurs et/ou des fabricants du DM. Elle permet également d'exiger que les titulaires de la licence fournissent à Santé Canada l'assurance qu'ils ont satisfait aux exigences réglementaires, notamment en ayant mis en place les procédures requises.

Le fabricant doit envoyer sa demande à Santé Canada, les éléments à fournir sont les suivants :

- La liste complète des fabricants pour tous les appareils importés et/ou distribués.
- La preuve de la mise en place de procédures standardisées pour le maintien de la qualité (SOP).
- Le formulaire MDEL.

→ **Pour les IM de classe II, III ou IV**, le fabricant doit effectuer la demande de licence d'instrument médical – MDL ou plus communément appelée, la demande d'homologation. Seul un fabricant peut en faire la demande.

Pour les IM de classe II, le fabricant doit envoyer sa demande à Santé Canada accompagnée du certificat ISO 13485, de l'instruction d'utilisation du DM, du formulaire de redevance et de la déclaration de conformité.

Pour les DM de classe III et IV, le fabricant doit accompagner sa demande, du certificat ISO-13485, du document de pré-commercialisation et s'acquitter des frais.

L'**Annexe 3** présente les différentes structures des dossiers pour les nouvelles demandes d'homologation des DM de classes III et IV.

NB : si un fabricant souhaite effectuer une demande d'homologation pour son DM et que ce dernier est vendu avec des accessoires (qu'il achète lui-même auprès d'un autre fabricant) comme une protection plastique stérile par exemple, alors il peut vérifier si les accessoires qu'il fournit sont déjà homologués par Santé Canada.

Pour vérifier cette information, il suffit de se rendre sur la liste des dispositifs médicaux homologués en vigueur (MDALL) et effectuer une recherche en fonction du nom de l'entreprise, de l'identificateur de l'entreprise, du nom de l'homologation, du numéro de l'homologation, du nom de l'instrument ou de l'identificateur de l'instrument.

2.5. L'avenir

2.5.1. Le nouveau règlement

Comme évoqué précédemment, la loi Vanessa (Voir section 2.6 de la seconde partie de ce document) va permettre la diffusion publique de renseignements cliniques concernant les dispositifs médicaux (et les médicaments).

2.5.2. MDSAP

En 2019, le système canadien d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux (CMDCAS) actuellement utilisé par Santé Canada, sera remplacé par le programme unique d'audit pour le dispositif médical (Medical Device Single Audit Program – MDSAP).

L'**IMDRF** (International Medical Device Regulators Forum) est à l'origine de ce changement dans un but de définir une stratégie globale pour « vérifier et surveiller la fabrication du dispositif médical afin d'en assurer la sûreté »⁵⁸.

MDSAP a pour objectif de :

- « Mettre en place un programme d'audit unique qui donne des résultats fiables.
- Permettre une surveillance adéquate des systèmes de gestion de la qualité des fabricants de matériel médical tout en réduisant au minimum le fardeau réglementaire qui pèse sur l'industrie sans compromettre la santé publique.
- Promouvoir un usage plus efficace et plus souple des ressources réglementaires grâce au partage des tâches et à un commun accord des organismes de réglementation, tout en respectant la souveraineté de chaque autorité.
- Promouvoir, à plus long terme, une meilleure harmonisation des approches réglementaires et des exigences techniques à l'échelle mondiale, en se basant sur des normes et des pratiques exemplaires internationales.
- Promouvoir la cohérence, la prévisibilité et la transparence des programmes de réglementation, grâce à la normalisation :
 - Des pratiques et des procédures utilisées par les organismes de réglementation pour la surveillance des organes de vérification tiers ;
 - Des pratiques et des procédures des organes de vérification tiers.
- Tirer pleinement profit des structures existantes d'évaluation de la conformité, au besoin ».⁵⁸

Pour résumer, MDSAP cherche à développer un audit réglementaire unique du système de gestion de la qualité qui sera reconnu mutuellement par plusieurs pays (pour le moment, l'Australie, le Brésil, le **Canada**, le Japon et les Etats-Unis).

L'avantage serait de gagner en efficacité en accédant à de multiples marchés grâce à un seul programme de vérification qui puisse répondre aux besoins de multiples organismes de réglementation.

Depuis 2017, Santé Canada accepte à la fois les certificats issus du CMDCAS et les certificats issus du MDSAP. A partir du 1 Janvier 2019, seul les certificats issus du MDSAP sont acceptés pour les nouvelles demandes d'homologation ou les renouvellements.

3. Conclusion

En Europe :

3 directives : 93/42/CE, 98/79/CE et 90/385/CE				
Classe I Non stérile Ne mesurant pas	Classe I Stérile Mesurant	Classe IIa	Classe IIb	Classe III
QMS non obligatoire. PMS obligatoire.		Mettre en place un QMS. Mise en place la place la plupart du temps d'un système compliant avec ISO 13485		
Préparer un dossier technique qui met en avant la compliance avec la directive 93/42/CE				
Si le fabricant n'est pas établi en Europe → Désignation d'un représentant européen autorisé				
Pas d'audit par un ON		Audit du QMS et du dossier technique par un ON		
		Délivrance du : - Marquage CE valide pour 5 ans - Certificat ISO 13485 à renouveler tous les ans		
Apposition du marquage CE				

Au Canada :

Règlement sur les instruments médicaux DORS/98-282 (CMDR)			
Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Faire la demande pour une MDEL	Mettre en place un QMS compliant avec ISO 13485 et les spécifiques demandent du CMDR		
	Faire auditer ou re-auditer le QMS ISO 13485 par un organisme accrédité par HC		
	Préparer la demande pour une MDL		
Health Canada approuve la demande			

Table 11 : Comparaison du système Canadien et Européen de mise sur le marché d'un DM / IM en janvier 2018

Que ce soit au Canada ou en Europe, l'évaluation d'un dispositif médical repose sur sa classification qui dépend elle-même de son niveau de risque. Cependant, la mise sur le marché de ces produits est encadrée par des textes législatif qui malheureusement n'ont pas évolués à la même vitesse que les dispositifs médicaux. Aujourd'hui, avec l'apparition de nouvelles technologies, ces produits sont de plus en plus sophistiqués (logiciels, dispositifs connectés). Ils peuvent maintenant diagnostiquer des cancers de la peau ou bientôt remplacer une consultation chez le médecin. Comme pour tout changement important, des scandales ont poussés les autorités à modifier/moderniser les législations. Ainsi, les implants mammaires défectueux ou la libération de débris de métal dû à la friction des prothèses de hanche métal sur métal ont motivé la création du nouveau règlement européen 2017/745/CE communément appelé MDR (Medical Device Regulation).

Du côté canadien, en novembre 2018, CBC news (Canadian Broadcasting Corporation) a publié « the Implant files » investigation. Cette investigation qui repose sur une collaboration étroite entre CBC news, Radio Canada, Toronto Star et l'International Consortium des journalistes révèle que plusieurs dispositifs médicaux implantables comme les pacemakers, les prothèses de hanches ou encore les pompes à insuline, sont à l'origine de nombreux décès et effets indésirables. Le reportage met en avant le fait que ces dispositifs médicaux sont le plus souvent approuvés par Health Canada, malgré des preuves scientifiques fragiles, et que le système de surveillance des produits sur le marché n'est pas assez efficace pour alerter les autorités, médecins et patients. Suite à cette enquête, la ministre de la santé a publié un plan d'action qui a pour objectif principal « d'améliorer la façon dont les instruments sont mis sur le marché au Canada, de renforcer la surveillance et le suivi des instruments une fois qu'ils sont utilisés par les Canadiens, et de leur fournir de plus amples informations sur les instruments médicaux qu'ils utilisent ». ⁵⁹ Suite à ce plan d'action, la législation canadienne devrait évoluer à la fin de l'année 2019.

Il faut savoir que la diffusion d'un documentaire Netflix « The Bleeding Edge » en 2018 a mondialement renforcé la crainte de l'opinion publique envers les dispositifs médicaux. L'évolution des législations est donc indispensable afin de rétablir une confiance, et d'assurer la sécurité des patients.

**Quatrième partie : la mise sur le marché d'un produit
cosmétique**

Entrant en contact avec la peau, les muqueuses et les tissus, les cosmétiques ne sont pas des produits anodins. Il est important que leur sûreté soit assurée avant leur commercialisation. En Europe, il n'existe que deux catégories de produits entrant en contact avec la peau : les produits cosmétiques et les médicaments. A l'inverse, le Canada définit une troisième catégorie appelée produits frontières.

En comparant les différentes réglementations concernant les produits cosmétiques, cette dernière partie met en évidence les différences significatives entre les réglementations et les procédures canadienne et européenne.

1. En Europe

1.1. Principales réglementations en vigueur

En Europe, les produits cosmétiques sont réglementés par le **règlement n° 1223/2009**⁶⁰ applicable depuis le 11 juillet 2013.

Deux autres règlements sont applicables aux produits cosmétiques :

- Le règlement sur la protection environnementale : **n° 1907/2006**⁶¹
- Le règlement **REACH** (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals).

Le règlement n° 1223/2009 définit le produit cosmétique comme « *toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* ».

Si un produit est à la frontière entre un produit cosmétique, un dispositif médical ou un médicament, la réglementation la plus stricte sera appliquée.

1.2. Désignation d'une personne responsable

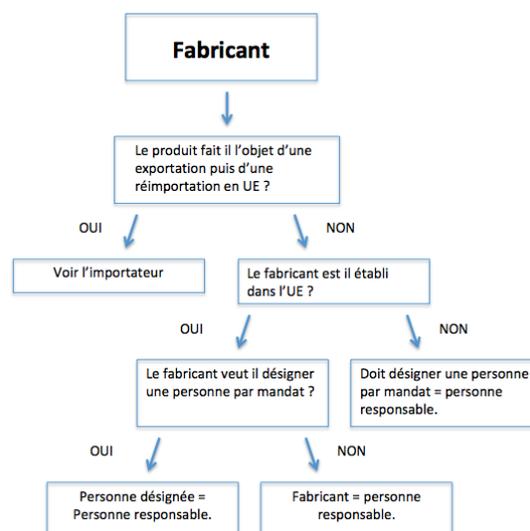
La commercialisation d'un produit cosmétique n'est pas soumise à l'obtention d'une AMM. Une personne responsable, établie dans la Communauté Européenne, doit s'engager à respecter des obligations précises qui garantissent la sécurité des consommateurs.

Avant de mettre sur le marché un produit cosmétique, le fabricant se doit de désigner une personne responsable établie dans la Communauté Européenne.

Comme défini à l'*Article 4* du règlement, la personne responsable est garante pour chaque produit mis sur le marché de sa conformité au règlement. Cette personne est le premier interlocuteur auprès des autorités compétentes.

La personne responsable peut être :

- **Le fabricant** s'il est établi dans la Communauté Européenne.
- **L'importateur** si le produit est fabriqué en dehors de l'Union Européenne.
- **Le distributeur** si le produit est mis sur le marché, sous son nom ou sa marque, ou s'il modifie le produit déjà sur le marché (ce qui pourrait affecter sa conformité au règlement).
- Le fabricant ou l'importateur peut désigner par mandat écrit **une tierce personne** établie dans la Communauté Européenne.



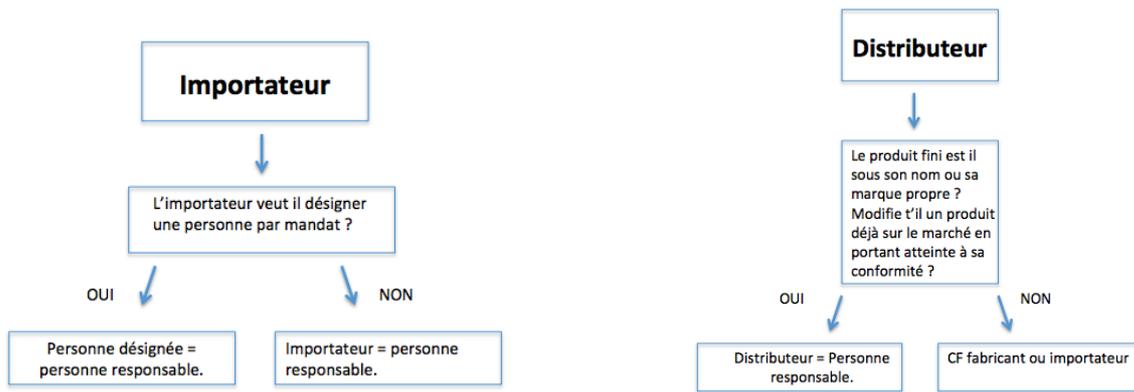


Figure 10 : Arbre aidant à la décision de la PR⁶²

- **Rôles de la personne responsable (PR) :**

- La PR est responsable de l'évaluation, de la sécurité du produit cosmétique qui va être mis sur le marché (*article 10*) et de la sécurité du produit mis sur le marché (*article 3*).
- D'après l'*article 11*, la PR est en charge du DIP (Dossier d'Information du Produit) qui doit être réalisé pour chaque produit cosmétique avant la mise sur le marché européen.
- Elle veille au respect de la qualité des procédés de fabrication en s'assurant de la conformité aux bonnes pratiques de fabrication – Norme ISO 22716 (*article 8*) et au respect de l'échantillonnage et de l'analyse des produits cosmétiques (*article 12*).
- Elle veille à ce que la composition du produit cosmétique respecte les obligations du règlement.
- Elle contrôle le respect de l'interdiction des tests réalisés sur les animaux.
- Elle s'assure que l'emballage et l'étiquette du produit cosmétique soient conformes au règlement.
- Elle effectue la notification sur le portail européen (CPNP - Cosmetics Products Notification Portal).
- Enfin, elle est en charge de communiquer les effets indésirables graves aux autorités compétentes.

1.3. Vérifier la composition du produit cosmétique

Pour protéger les consommateurs, la réglementation prévoit des listes de :

- **Substances interdites** (*annexe II* du règlement)
- **Substances soumises à restriction** (*annexe III*)
- Substances autorisées en tant que :
 - o **Colorants** (*annexe IV*)
 - o **Conservateurs** (*annexes V*) et
 - o **Filtres ultraviolets** (*annexe VI*).

Des traces de substances interdites peuvent être acceptées si leur utilisation est techniquement inévitable et que leur présence ne présente pas de risque pour la santé.

- **Les substances CMR (Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques) :**

Ces substances classifiées dans la liste des substances interdites sont classées selon trois catégories : 1A, 1B et 2.

Substances cancérogènes :

- 1A : substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est avéré.
- 1B : substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé.
- 2 : substances suspectées d'être cancérogènes pour l'homme.

Substances mutagènes sur les cellules germinales :

- 1A : substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée.
- 1B : substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est supposée.
- 2 : substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.

Substances présentant une toxicité pour la reproduction :

- 1A : substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée.
- 1B : substances présumées toxiques pour la reproduction humaine.
- 2 : substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine.

Les substances CMR sont définitivement interdites, cependant il existe des dérogations possibles :

- Les substances CMR de type 2 peuvent être utilisées, si elles reçoivent un avis favorable du comité scientifique de la sécurité des consommateurs.
- Les substances CMR de type 1A ou 1B peuvent être utilisées si elles remplissent quatre conditions :
 - o Elles sont conformes aux réglementations relatives à la sécurité des denrées alimentaires
 - o Il n'existe aucune substance équivalente
 - o L'exposition à ces substances est déterminée
 - o Elles obtiennent **un avis favorable du comité scientifique des consommateurs.**

- **Les nanomatériaux :**

L'utilisation de nanomatériaux est **encadrée**, la PR doit déclarer les produits cosmétiques contenant des nanomatériaux à la commission européenne, 6 mois avant la mise sur le marché sauf si la même PR a effectué la mise sur le marché avant le 11 janvier 2013.

1.4. La création d'étiquettes

1.4.1. Les éléments indispensables

Il faut bien différencier le packaging primaire du packaging secondaire. Pour un dentifrice par exemple, le **packaging primaire** (PP) correspond au tube lui-même (en contact direct avec la pâte à dentifrice) et le **packaging secondaire** (PS) correspond au carton protégeant le tube.

Eléments	Le produit est constitué d'un PP et d'un PS		Le produit est constitué seulement d'un PP
	PP	PS	PP
Nom et adresse de la Personne Responsable	Oui	Oui	Oui
Pays d'origine[†]	Oui	Oui	Oui
Contenu nominal	Oui	Oui	Oui
Date minimale de durabilité ou période après ouverture	Oui	Oui	Oui
Précaution et warning	Oui *	Oui *	Oui *
Numéro de lot	Oui **	Oui	Oui
Fonction du produit	Oui	Oui	Oui
Liste des ingrédients	No	Oui *	Oui *

[†] Si le produit est fabriqué en dehors de l'UE, il est préférable d'utiliser l'expression « Made in ... »

* S'il n'y a pas assez de place, utiliser une brochure

** S'il n'y a pas assez de place, le mentionner seulement sur le PS

Table 12 : *Eléments présents sur les étiquettes d'un produit cosmétique en Europe*

1.4.2. Le contenu nominal

Le fabricant doit utiliser les grammes (g) ou les millilitres (ml ou mL). S'il le souhaite, il peut ajouter une seconde unité de mesure comme l'once (oz) ou l'once liquide (fl oz), mais cette seconde unité ne pourra pas être plus grande et ne pourra pas se positionner avant l'unité obligatoire.

Par exemple : l'inscription 100 ml ou 100ml/ 3.4 fl oz est possible. L'inscription 3.4 fl oz ou 3.4 fl oz/100 ml est interdite.

NB : si le fabricant souhaite écrire en toutes lettres l'unité de mesure, il devra la traduire pour chaque produit européen dans lequel il le commercialise. Il est donc plus facile d'utiliser les abréviations qui sont communes à tous les pays européens.

La taille de la police de caractère en ce qui concerne le contenu nominal est réglementé. La taille minimale des caractères varie de 2 à 6 mm en fonction de la quantité du produit. Par exemple, en dessous de 50g ou 50ml, la taille minimale est de 2mm.

1.4.3. La date minimale de durabilité et la période après ouverture (PAO)

Si la durabilité du produit est **inférieure à 30 mois**, c'est-à-dire qu'il est précisé sur l'étiquette la mention : « à utiliser de préférence avant fin... », le fabricant doit apposer sur son étiquette le logo suivant :



Si la durabilité du produit est **supérieure ou égale à 30 mois**, le fabricant indique sur l'étiquette la durée d'utilisation autorisée après ouverture ou PAO sans dommages pour le consommateur et appose le logo suivant :



Ces mentions peuvent être accompagnées des conditions nécessaires pour assurer la durabilité indiquée.

La PAO ne peut pas être apposée sur l'étiquette d'un produit cosmétique pour :

- Les produits unidoses
- Les aérosols sans contact avec l'extérieur
- Les produits dont la composition ne présente aucun risque de détérioration comme les parfums.

1.4.4. La liste des ingrédients

La liste des ingrédients doit être établie à partir de la dénomination commune des ingrédients (**dénomination INCI**) qui peut être trouvée sur la base de données européennes Cosing.

Cette base de données renseigne notamment le **numéro CAS** de l'ingrédient (reconnu mondialement) et sa fonction.

Par exemple : pour l'éthanol → INCI Alcohol → CAS# 64-17-5 → Solvent, antimicrobiens, astringent etc..

Attention, l'INCI correspondant aux colorants est particulier, par exemple : Oxyde de Zinc → INCI : CI 77947 → CAS# 1314-13-2.

Les ingrédients sont présentés sur l'étiquette dans **l'ordre décroissant de leurs quantités**. Les compositions parfumantes ou aromatiques sont indiquées sous le terme « parfum » ou « aroma », sauf si elles contiennent des substances allergisantes. Le règlement liste les 26 substances allergisantes qui doivent apparaître sur l'étiquette du PC, lorsque leur quantité est supérieure à un certain seuil :

- Concentration > 10 ppm dans les produits non rincés
- Concentration > 100 ppm dans les produits rincés.

Les ingrédients dont la concentration est < 1% du produit fini peuvent être mentionnés dans le désordre, ainsi que certains colorants.

Pour les nanomatériaux, le nom de l'ingrédient est suivi du mot « nano » entre crochets.

1.4.5. La traduction

Si un fabricant souhaite commercialiser son produit dans un pays « non anglophone », il se doit de traduire les informations suivantes dans la langue appropriée :

- La fonction du produit
- Les précautions d'emploi
- Le contenu nominal sauf en cas d'utilisation des abréviations.

NB : Le mot « ingrédient », et le « Made in... » n'ont pas besoin d'être traduit

Annexe 4 : Obligation de traduction en fonction des pays européens.

1.4.6. La brochure

Si le fabricant ne peut pas apposer toutes les informations sur le produit (par manque de place par exemple), il peut joindre une brochure, notice ou carte mais doit apposer le logo suivant sur le produit cosmétique :



1.4.7. Les allégations

Les allégations présentes sur l'étiquette ou dans la publicité du produit cosmétique doivent répondre à 6 critères communs définis dans le **règlement n° 655/2013**⁶³ :

- Conformité légale
- Véracité
- Moyens de preuve tangible
- Honnêteté/ Sincérité
- Equité
- Prise de décision informée (clarté, compréhension).

En Europe, le fabricant ne peut associer à son produit cosmétique des allégations trompeuses ou des allégations évoquant des propriétés curatives ou préventives.

Allégations acceptables	
Sans savon	Ces revendications sont acceptables aussi longtemps qu'elles respectent les 6 critères communs.
Pour tout type de peaux	
Sans conservateurs	
Sans colorants artificiels	
Sans huiles essentielles/ parfums	
Sans synthétiques, artificiels ingrédients	
Pas d'origine animale/ Sans ingrédients dérivés des animaux	
Hypoallergénique	Le produit ne doit contenir aucun allergène et doit présenter des données fiables prouvant son très faible potentiel allergénique.
Allégations « entre deux »	
Sans Parabène, sulfate et/ou aluminium.	Sur la base du critère commun d'équité, ces revendications ne sont pas autorisées car elles dénigrent des ingrédients dont l'utilisation n'est pas interdite. Cependant elles sont très largement utilisées en Europe et pour la plupart des cas n'engendrent pas d'actions correctives.
Non testé sur les animaux / logo du lapin	Sur la base du critère commun de conformité légale, cette allégation n'est pas autorisée car elle pourrait transmettre l'idée qu'un produit présente un avantage spécifique, alors que cet « avantage » ne résulte que de la conformité à la réglementation. Cependant elle est très
  	

	largement utilisée en Europe et pour la plupart des cas n'engendre pas d'action corrective.
Allégations interdites	
Traite la chute de cheveux	Le produit ne peut pas faire croire qu'il constitue un traitement contre la chute de cheveux.
Hydratation profonde	Un cosmétique ne peut avoir qu'une action superficielle.

Table 13 : Exemple d'allégations en Europe

1.5. L'étiquetage des produits de protection solaire⁶⁴

En Europe, les produits solaires sont considérés comme étant des **produits cosmétiques**. Leur étiquetage doit être conforme à la *Recommandation de la commission du 22 septembre 2006 relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité*.⁶⁵

L'efficacité du produit solaire doit être indiquée sur l'étiquette par des adjectifs comme « faible », « moyenne », « haute », « très haute » et doit être aussi visible que le facteur de protection solaire.

Catégorie indiquée	Facteur de protection solaire indiqué
Faible protection	6
	10
Protection Moyenne	15
	20
	25
Haute protection	30
	50
Très haute protection	50+

*Table 14 : Correspondance entre les catégories indiquées et les facteurs de protection solaire*⁶⁶

Des allégations mettant en avant que le produit solaire ne procure pas une protection à 100% et que les précautions sont à prendre lors de son utilisation doivent être présentes sur le produit. Ces allégations peuvent être :

- « Ne restez pas trop longtemps au soleil, même si vous utilisez un produit de protection solaire »
- « N'exposez pas les bébés et les jeunes enfants directement au soleil »
- « La surexposition au soleil est une menace sérieuse pour la santé ».

Des instructions d'utilisation permettant d'obtenir l'efficacité revendiquée doivent être présentes sur l'étiquetage telles que :

- « Appliquez le produit de protection solaire avant de vous exposer au soleil »
- « Renouvelez fréquemment l'application pour maintenir la protection, surtout après avoir transpiré, avoir nagé ou vous être essuyé ».

Enfin, la quantité de produit à appliquer afin d'obtenir l'efficacité revendiquée doit être indiquée.

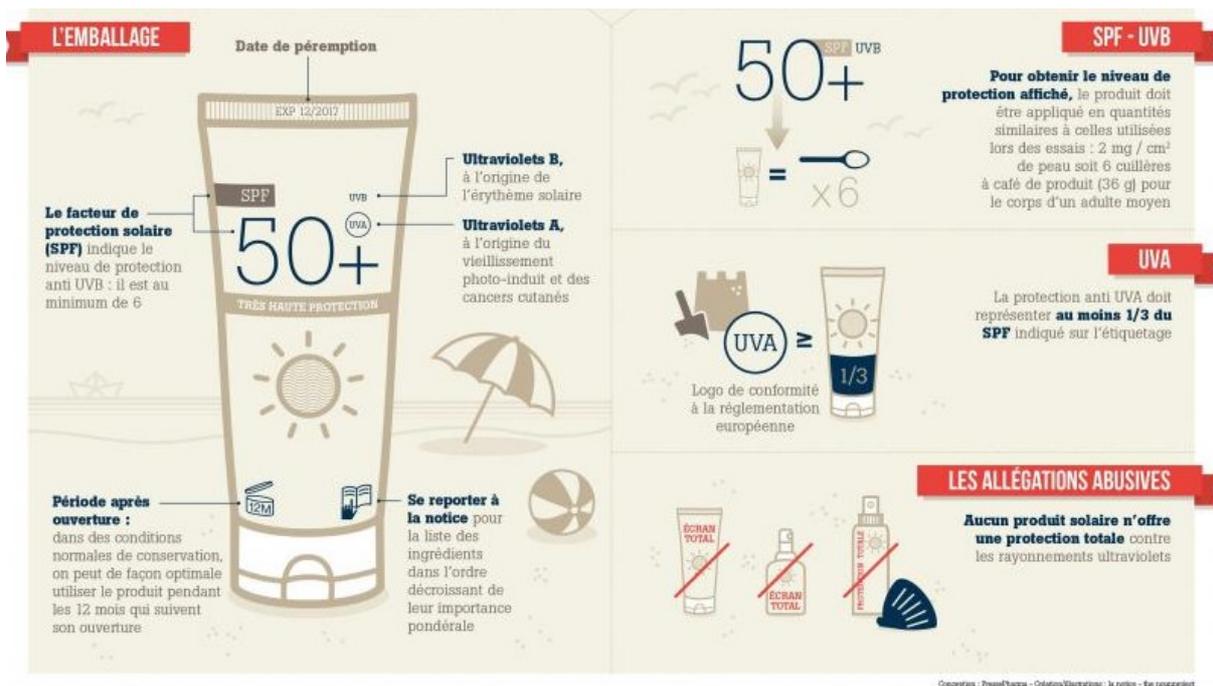


Figure 6 : Exemple d'étiquetage des produits solaires en Europe⁶⁷

1.6. La notification sur le portail européen (CPNP)

Le CPNP ou **Cosmetics Products Notification Portal** permet la notification des produits cosmétiques par la personne responsable juste avant la mise sur le marché.

La PR devra fournir les informations suivantes sur le portail européen :

- Les moyens d'identification du produit cosmétique
- Le nom et l'adresse de la PR détenant le dossier d'information du produit
- Le pays d'origine en cas d'importation du produit
- L'Etat membre dans lequel le produit doit être mis sur le marché la première fois
- Les coordonnées d'une personne physique à contacter en cas de nécessité
- La présence de nanomatériaux ou de substances CMR
- Le nom et le numéro CAS
- La formulation du produit cosmétique
- Une étiquette conforme accompagnée d'une photo si possible de l'emballage externe

Les différentes étapes :

1. Choisir le type de produit que l'on souhaite notifier : produit constitué d'un seul composant ou produit constitué de plusieurs composants (par exemple un kit de coloration des cheveux).
2. Remplir les champs suivants (exemple : produit constitué d'un seul composant) :
 - a. Référence de l'industrie (référence interne donnée au produit, propre à l'industrie)
 - b. Nom du produit, langue utilisée (si plusieurs langues apparaissent sur l'étiquette, la PR peut sélectionner « multilingual »), nom des nuances s'il en existe (plusieurs couleurs pour un rouge à lèvres par exemple), utilisation du produit chez des enfants de moins de 3 ans ou non.
 - c. Informations concernant la PR et la personne référente de contact.
 - d. Pays d'origine si le produit est importé et premier pays membre où le produit sera commercialisé.
 - e. Renseigner si le produit contient des nanomatériaux ou des substances CMR.
 - f. Définir la catégorie du produit cosmétique et la formulation comme indiquées sur la *Figure 11*.
3. Télécharger le packaging du produit cosmétique (image et photographie).
4. Soumettre la notification.

▶ Carcinogenic, Mutagenic or toxic for Reproduction (CMR) substances
 ▶ Nanomaterials
 ▼ Category & Frame formulation

*** Category of cosmetic product:**
Level 1 Skin products
Level 2 Skin care products
Level 3 Face care products other than face mask
*** Physical form** Solid/pressed powder
*** Is the product presented in a special applicator/packaging?** Yes No

*** Formulation name** Skin Care Cream, Lotion, Gel
*** Please choose the notification type:** Exact concentrations
*** Upload a file for the qualitative and quantitative composition?** Yes No

* INCI name	* Concentration in %
HYDROLYZED CARROT EXTRACT	100

Any other information of significance for poison centres (English only)

Figure 11 : Section « catégorie du produit et formulation » lors de la déclaration d'un produit cosmétique sur le CPNP⁶⁸

Une fois la notification soumise, la PR peut télécharger le document prouvant que la notification a été effectuée et sur lequel se trouve le numéro européen associé au produit cosmétique. Le produit peut alors être commercialisé.

NB : si des informations sont manquantes, la PR peut enregistrer la notification en cours sous le format draft afin de la retrouver ultérieurement et de la compléter avant de la soumettre. Toute modification après soumission devra être justifiée.

1.7. La réalisation du Dossier d'information du produit (DIP)

Chaque produit cosmétique doit être lié à un DIP qui doit être tenu en permanence à la disposition des autorités compétentes par la PR dont l'adresse est indiquée sur l'étiquetage du produit. La PR doit conserver le DIP pendant une période de 10 ans après la date du dernier lot commercialisé.

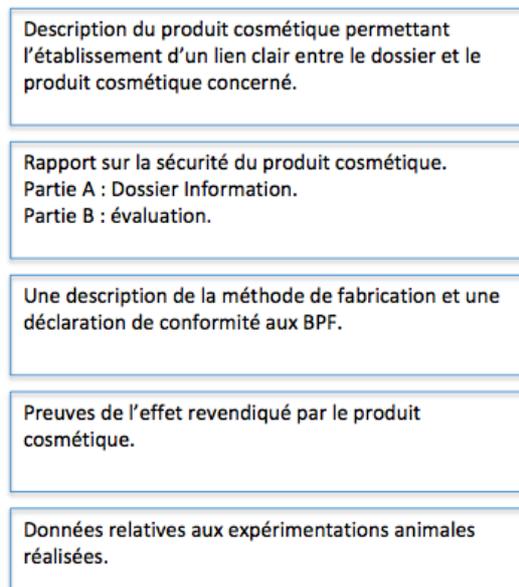


Figure 12 : Composition du DIP

Partie A : Informations sur la sécurité	Partie B : Evaluation de la sécurité
Formule qualitative et quantitative précisant l'identité des substances	Conclusion de l'évaluation
Caractéristiques physiques/ chimiques et stabilité du produit cosmétique (PC)	Avertissement et instructions d'utilisation figurant sur l'étiquette
Qualité microbiologique justifiée notamment par les résultats du challenge test*	Le raisonnement scientifique du toxicologue avec la démonstration du calcul de la marge de sécurité
Impuretés, traces, informations sur les matériaux d'emballage	Une évaluation spécifique pour les enfants de moins de 3 ans et des PC destinés à l'hygiène intime externe
Conditions d'utilisation du PC	Les références de la personne chargée du rapport (nom, adresse, preuve de qualification, date et signature)
Exposition au PC et aux substances	
Profil toxicologique des substances	
Effets indésirables	
Informations sur le PC	

*Le challenge test permet de démontrer l'efficacité du système conservateur du PC par l'inoculation d'une concentration connue de germes.

Table 15 : Composition du rapport sur la sécurité du produit

A contrario de la PR qui ne doit justifier d'aucune formation particulière, la personne en charge de l'évaluation de la sécurité du produit cosmétique doit être « titulaire d'un diplôme ou autre titre sanctionnant une formation universitaire d'enseignement théorique et pratique en pharmacie, toxicologie, médecine ou dans une discipline analogue, ou une formation reconnue équivalente par un Etat membre » d'après l'article 10 du règlement.

1.8. La mise en évidence de la sécurité et de l'efficacité du produit cosmétique

Afin d'être conforme au règlement 1223/2009, le produit cosmétique ne doit pas être nocif dans

les conditions normales d'utilisation pour la santé humaine. Les tests à réaliser sur les produits cosmétiques sont des tests sur des sujets humains et volontaires.

→ *Exemple d'étude* : évaluer l'hydratation de la peau par un produit cosmétique.

Depuis septembre 2004, il est **interdit d'effectuer des tests sur les animaux** pour les produits finis, ni de mettre sur le marché des produits finis testés sur les animaux. Depuis mars 2009, il est interdit de tester les ingrédients et matières premières sur les animaux et de mettre sur le marché des produits cosmétiques dont les ingrédients ou matières premières ont été testés sur les animaux. Il était cependant possible de tester la toxicité des ingrédients administrés en doses répétées, ainsi que la toxicité de reproduction et la toxicocinétique. L'interdiction totale est effective depuis le 11 mars 2013.

L'expérimentation animale doit donc être remplacée par des méthodes dites alternatives. Des dérogations exceptionnelles peuvent avoir lieu si un ingrédient très largement utilisé présente d'importantes préoccupations et après consultation du comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC).

L'EURL ECVAM (the European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing) est le centre européen pour la validation des méthodes alternatives qui a pour objectif l'élaboration, la validation et la reconnaissance internationale des méthodes d'essai alternatives.

1.9. REACH⁶⁹

REACH (European Regulation on Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) est un règlement (CE 1907/2006) qui oblige les fabricants à faire enregistrer, évaluer et autoriser les substances chimiques fabriquées, utilisées ou importées sur le marché européen.

Le règlement REACH repose sur trois grands principes :

- « **No data, no market** »
- Responsabilité de l'entreprise
- Traçabilité et communication

Si une substance chimique n'est pas enregistrée ou ne possède pas d'autorisation accordée par l'ECHA (Agence Européenne de produits chimiques), son utilisation est interdite.

L'entreprise est responsable de l'évaluation et de la gestion des risques liés à un produit chimique, ainsi que de la mise à disposition d'informations de sécurité pour les utilisateurs. Le cycle de vie de la substance doit être entièrement traçable ; ainsi, chaque acteur de la supply chain doit communiquer toutes les informations nécessaires.

Le règlement REACH ne touche pas que l'industrie cosmétique mais aussi les industries chimiques, électriques ou encore automobiles qui utilisent l'une des plus de 30 000 substances concernées par ce règlement.

Si le fabricant ou l'importateur fabrique ou importe une substance chimique dont la quantité est supérieure ou égale à une tonne par an dans l'espace économique européen, il doit enregistrer cette substance dans la base de données REACH en élaborant et en soumettant un dossier d'enregistrement à l'ECHA. Les distributeurs et les utilisateurs doivent s'assurer de la conformité de la substance au règlement REACH.

En pratique, les entreprises doivent collaborer entre elles lorsqu'elles enregistrent les mêmes substances.

Le dossier d'enregistrement regroupe les propriétés physico-chimiques, toxicologiques et écotoxicologiques de la substance chimique, ainsi que l'évaluation des risques liés à l'utilisation de cette substance.

2. Au Canada

2.1. Principales réglementations en vigueur

Au Canada, les produits cosmétiques sont réglementés par le **règlement sur les cosmétiques**⁷⁰ (C.R.C., c.869.) que l'on retrouve au chapitre 869 de la loi sur les aliments et drogues (R.S.C., 1985, c. F-27).

La loi définit le cosmétique comme étant « *toutes substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir à embellir, purifier ou modifier le teint, la peau, les cheveux ou les dents, y compris les désodorisants et les parfums* ».

Les produits cosmétiques sont également soumis à la **loi sur l'emballage et l'étiquetage des produits de consommation**⁷¹ (R.S.C., 1985, c. C-38), son règlement (C.R.C., c. 417) et la **loi**

canadienne sur la protection de l'environnement⁷² (S.C. 1999, c. 33).

2.2. Généralités

Tous les cosmétiques commercialisés au Canada doivent faire l'objet d'une **déclaration dans les dix jours** suivant la vente initiale au Canada. Un produit non déclaré peut être retiré du marché ou interdit d'importation. Si une modification (modification de la composition, du nom du produit, arrêt de la vente...) porte sur une ou plusieurs informations présentes dans le **formulaire de déclaration des cosmétiques (FDC)**, alors le fabricant ou l'importateur se doit de resoumettre le FDC modifié.

L'**Annexe 5** présente le formulaire détaillé de déclaration des cosmétiques.

Santé Canada peut aider à la classification des produits dans le cas où le fabricant ou l'importateur n'est pas certain que son produit soit un cosmétique. Cette aide se fait au cas par cas et va dépendre de la présentation (le produit est vendu dans le but d'hydrater, de nettoyer ou encore de parfumer), de la composition (pour certains ingrédients, si la concentration est supérieure à un certain seuil, alors le produit ne peut pas être considéré comme un cosmétique) et du niveau d'action (un produit cosmétique doit avoir une action superficielle)⁷³.

Produits	Cosmétique	Médicament
Crème hydratante	X	
Crème de l'érythème fessier		X
Baume pour les lèvres	X	
Baume pour les lèvres avec protection solaire		X
Dentifrice au fluor		X
Dentifrice sans fluor	X	
Shampooing antipelliculaire		X
Shampooing classique	X	

Table 16 : Exemples de classification de produits au Canada

Comme le Canada possède **deux langues officielles**, le français est obligatoire dans l'étiquetage de tous les produits vendus au Québec. Cependant, en ce qui concerne tout le Canada, toutes les informations suivantes doivent être en anglais et en français quelle que soit la région :

- Le nom commun du produit
- La quantité nette de produit
- Le nom et l'adresse du fabricant ou du distributeur
- Les avertissements ou mises en garde
- Les directives particulières pour l'utilisation sans danger du produit⁷⁴.

2.3. Vérifier la composition du produit cosmétique

Le fabricant ou l'importateur doivent vérifier que la composition de leur produit est en accord avec la liste d'ingrédients autorisés au Canada. **La liste critique** est la liste des ingrédients dont l'usage est interdit ou restreint dans les cosmétiques, elle est disponible sur le site de Santé Canada⁷⁵

Les ingrédients dits interdits ne doivent pas se retrouver dans la composition des cosmétiques vendus au Canada. Les ingrédients d'utilisation restreinte sont permis si les concentrations critiques, les conditions d'utilisation et les mises en garde sont respectées. Les ingrédients doivent être identifiés comme en Europe par **la dénomination INCI et le numéro CAS**.

2.4. La création d'étiquettes

Les étiquettes doivent être conformes à 3 lois et règlements au Canada :

- La loi sur les aliments et drogues/ et le règlement sur les cosmétiques qui définissent la classification et l'étiquetage du produit cosmétique.
- La loi sur l'emballage et l'étiquetage des produits de consommation et le règlement associé définissent les informations qui doivent obligatoirement apparaître sur l'étiquette.
- La loi sur les produits dangereux et le règlement sur les produits chimiques et contenants destinés aux consommateurs qui s'y rapportent.

2.4.1. Les éléments indispensables

Éléments	Le produit est constitué d'un PP et d'un PS		Le produit est constitué seulement d'un PP
	PP	PS	PP
Identité du produit	Recommandée	Oui	Oui
Quantité nette	Oui	Non	Oui
Nom et adresse du fabricant	Oui	Oui	Oui
Les risques évitables et les mises en garde	Oui	Oui	Oui
La liste des ingrédients	Non	Oui	Oui

Table 17 : Éléments présents sur les étiquettes d'un produit cosmétique au Canada

2.4.2. L'identité du produit

L'identité du produit doit être exprimée en anglais et en français, cependant certaines expressions comme « parfum » ou « eau de toilette » peuvent être exprimées en une seule langue, car elles sont considérées comme étant compréhensible par la population canadienne. Les caractères doivent être lisibles⁷⁶.

2.4.3. La quantité nette du produit

Il est préférable d'exprimer la quantité du produit en abréviations bilingues par *exemple* : g, kg ou ml. Si le fabricant souhaite exprimer la quantité en toutes lettres, il devra l'exprimer en Français et en Anglais.

Caractéristiques :

- La quantité nette doit être écrite en caractères gras
- Il faut laisser un espace entre le nombre et l'unité de mesure : 500 mL
- La quantité doit être exprimée en 3 chiffres sauf exception⁷⁷

2.4.4. Nom et adresse du fabricant :

Le nom et l'adresse du fabricant ou de l'importateur doivent être présentés en anglais, en français ou dans les deux langues. Si un produit est importé au Canada cette information peut être :

- Le nom et l'adresse du fabricant à l'extérieur du Canada
- Le nom et l'adresse du fournisseur canadien précédés de la mention « importé par/pour »
- Indiquer le pays d'origine du produit immédiatement à côté du nom et de l'adresse du fournisseur canadien.

La hauteur des caractères est identique à celle décrite pour l'identité du produit⁷⁷.

2.4.5. La liste des ingrédients

Comme en Europe, les ingrédients doivent être listés dans un ordre décroissant par rapport à leur quantité présente dans le produit cosmétique. Ceux dont la concentration est supérieure à 1% doivent être listés par ordre de concentration décroissante, mais cela peut ne pas s'appliquer pour les agents parfumants et aromatisants. Les colorants doivent être listés à la fin de la liste en utilisant le signe ± ou la dénomination « peut contenir ».

2.4.6. La brochure

Comme pour l'Europe, s'il n'y a pas assez de place sur le produit, le fabricant peut ajouter les informations nécessaires sur une brochure ou un carnet associé au produit.

2.4.7. Les allégations

Des exemples d'allégations acceptables ou non acceptables sont fournies par Santé Canada dans la ligne directrice : « allégations acceptables pour la publicité et l'étiquetage des cosmétiques

→ *Exemple des parfums/ fragrances/ eaux de Cologne/ vaporisateurs pour le corps :*

- Allégations admissibles : sent bon/ apaise (sensation d'apaisement).
- Allégations inadmissibles : attirance hormonale, améliore la santé en réduisant le stress »⁷⁸.

2.5. L'étiquetage des produits de protection solaire

Les produits solaires présentant sur leurs étiquetages les termes FPS (SPF) ou écran solaire se trouvent au Canada, classifiés comme **médicaments**. Cependant, si le même produit ne présente pas ces termes sur son étiquetage, alors ce dernier devient un produit cosmétique et est soumis à la même réglementation sur l'étiquetage que les produits cosmétiques classiques.

2.6. La déclaration d'un produit cosmétique

Comme en Europe, afin de commercialiser un produit cosmétique au Canada les coordonnées d'un fabricant ou d'un importateur au Canada doivent être présentes sur le produit. Ces coordonnées désignent la personne responsable pour le produit sur le territoire canadien.

Afin de commercialiser le produit, un formulaire de déclaration des cosmétiques doit être soumis auprès de Santé Canada par le fabricant ou l'importateur dans les 10 jours suivant la vente initiale du produit. Il est possible de soumettre un seul formulaire pour la déclaration de plusieurs produits, si la déclaration répond à toutes les exigences suivantes :

- Tous les produits possèdent le même nom de produit de base ou la même marque de commerce.
- La composition est identique pour tous les produits sauf pour les ingrédients comme les colorants, parfums ou aromatisants qui différencient chaque produit de la gamme.
- Tous les autres renseignements comme la forme, la fonction, le fabricant et/ou le distributeur sont identiques.

Si le produit déclaré comporte un risque évitable ou des ingrédients présentant un risque évitable, les étiquettes devront être fournies à Santé Canada.

Le formulaire est constitué de **9 sections** que le déclarant devra compléter :

Section 1	Le type de déclaration : est-ce que la déclaration est effectuée pour un nouveau produit, pour un changement concernant un produit déjà déclaré ou pour un arrêt de commercialisation ? Dans les trois cas, la déclaration doit être effectuée dans les 10 jours suivant la commercialisation ou le changement.
Section 2	<ul style="list-style-type: none">• Nom du produit tel qu'il apparaît sur l'emballage• Référence du déclarant• Date de la première vente au Canada, réelle ou prévue• Autres noms du produit (dans une autre langue par exemple)

	<ul style="list-style-type: none"> • Description du produit • La zone d'application (corps, ongles, visages ...) • La fonction du produit (décolorant, produit de bain...) • Et sa forme (huile, mousse, aérosol...)
Section 3	Cette section concerne toutes les informations sur le déclarant qui peut être le fabricant, l'importateur ou une personne responsable agissant en leur nom. Cette personne sera le point de contact des autorités canadiennes.
Section 4	Cette section concerne les informations sur le fabricant ou l'importateur comme elles apparaissent sur l'étiquette du produit. Si le déclarant est à la fois le fabricant ou l'importateur, il peut cocher la case « même que le déclarant ».
Section 5	Il faut énumérer chaque ingrédient (en utilisant une ligne du formulaire à chaque ingrédient) ainsi que sa concentration.
Section 6	Cette section concernant les documents et images supplémentaires est obligatoire uniquement si le cosmétique présente un risque évitable.
Section 7	Soumission de la déclaration
Section 8	Sauvegarde de la déclaration
Section 9	Modification ou consultation de la déclaration.

Table 18 : Les 9 sections du formulaire de déclaration des cosmétiques

Une fois le formulaire soumis, Santé Canada attribue un numéro (le numéro de cosmétique **NC**) à 7 chiffres qui est envoyé par courriel au déclarant.

Les cosmétiques qui contiennent deux composants devant être mélangés avant utilisation sont appelés « trousse », la composition déclarée doit être celle du produit fini, c'est à dire après mélange des composants.

Au Canada, le déclarant n'a pas besoin de fournir un certificat GMP (Bonnes pratiques de fabrication), cependant la fabrication du produit cosmétique doit se faire dans un environnement conforme au GMP.

2.7. Le dossier d'information du produit

Le déclarant au Canada n'est **pas dans l'obligation** de détenir un dossier d'information du

produit à proprement dit comme en Europe. Cependant tous les cosmétiques au Canada doivent être sûrs à utiliser et ne doivent pas présenter de risques pour la santé, par conséquent si le gouvernement canadien demande plus d'informations sur le produit, la personne responsable au Canada se devra de lui fournir ces informations.

2.8. Le Plan de gestion des produits chimiques

Le Plan de gestion des produits chimiques (PGPC) communément appelé « The Chemicals Management Plan (CMP) » a été lancé en mai 2016 par le gouvernement canadien afin de réduire les possibles risques liés à l'utilisation des produits chimiques. Ce plan concerne les industries cosmétiques, mais aussi toutes les industries utilisant ces produits.

Dans le cadre de ce plan, tout ingrédient constituant un produit cosmétique au Canada est analysé. S'il ne fait pas partie de la liste des ingrédients utilisés dans les cosmétiques sur le marché canadien, une évaluation sera alors conduite afin de déterminer le risque lié à son utilisation. Si un risque pour les utilisateurs et/ou pour l'environnement est identifié, l'ingrédient sera alors ajouté à la liste critique des ingrédients des cosmétiques.

2.9. L'expérimentation animale

Un nouveau **projet de loi** est actuellement en cours d'étude au Canada, le projet de loi S-214⁷⁹. Ce projet de loi appelé la « **Loi sur les cosmétiques sans cruauté** » a été présenté pour la première fois le 10 décembre 2015.

Ce projet :

- Interdirait complètement les tests sur les animaux de laboratoire au Canada. L'expérimentation animale est alors définie comme « l'application topique ou l'administration interne de toute substance à un vertébré non humain vivant pour évaluer sa sécurité et son efficacité ».
- Préciserait qu'aucune preuve provenant d'essais sur les animaux ne pourra être présentée ou utilisée pour établir la sécurité d'un cosmétique ou d'un ingrédient d'un cosmétique.
- Permettrait au ministre en accord avec des consultations publiques d'accorder les tests sur les animaux lorsqu'il n'existe aucune autre méthode pour évaluer les problèmes de santé humaine associés à un cosmétique ou à un ingrédient d'un cosmétique largement utilisé, et qui ne peut pas être remplacé par un autre ingrédient ou un autre cosmétique.

- Ce projet de loi aurait pour objectif de s'étendre à des produits considérés comme non cosmétiques, comme les crèmes solaires ou le dentifrice.

3. Les produits frontières

Contrairement à l'Europe, le Canada définit une catégorie spéciale de produits : les produits frontières. En effet « les produits de soins personnels » peuvent relever de trois règlements :

- Le Règlement sur les cosmétiques
- Le Règlement sur les aliments et drogues
- Le Règlement sur les produits de santé naturels (RPSN)

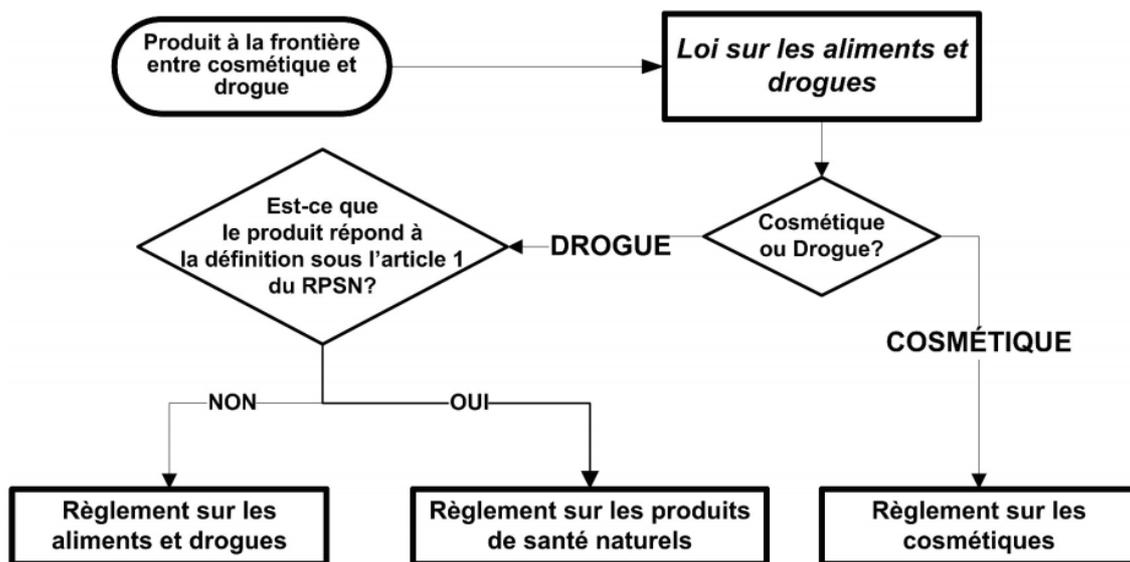


Figure 13 : Arbre général de décision de la classification des produits frontières⁸⁰

Un produit situé à la frontière entre les cosmétiques et les drogues est défini comme un « sous-ensemble de produits pour les soins personnels qu'il est malaisé de distinguer soit comme drogues, soit comme cosmétiques » *au sens de la Loi sur les aliments et drogues*.

Si la catégorie d'un produit ne paraît pas évidente, Santé Canada prendra en compte au cas par cas, la présentation et la composition du produit afin d'en définir la catégorie.

3.1. La présentation du produit

Dans cette problématique, la présentation du produit est principalement définie par les allégations présentes sur ce dernier.

Ces allégations ne doivent pas donner l'impression au consommateur que le produit a pour but de « traiter, de diagnostiquer, de prévenir ou de guérir une maladie ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques ».

Lors de son évaluation, Santé Canada prendra également en compte les caractéristiques des instructions posologiques et des mises en garde présentes sur le produit.

3.2. La composition du produit

Certains ingrédients tels que les corticoïdes vont par définition catégoriser le produit comme un médicament. De plus selon la concentration de certains ingrédients, le produit peut être défini comme un cosmétique ou comme un médicament.

3.3. Autres éléments pris en compte

- **Le niveau d'action**

Si un produit possède une action plus importante que superficielle, alors il sera considéré comme un médicament.

- **Décision antérieure**

Un demandeur peut mettre en évidence un cas identique d'évaluation pour appuyer sa demande de catégorisation, cependant Santé Canada prendra en compte les nouvelles réglementations et connaissances à sa disposition afin de prendre sa décision.

4. Conclusion

Europe	Canada
Principales réglementations	
Règlements : <ul style="list-style-type: none"> - 1223/2009 - 1907/2006 - REACH 	<ul style="list-style-type: none"> - Règlements sur les cosmétiques C.R.C., c.869 - La loi sur l’emballage et l’étiquetage des produits de consommation (R.S.C., 1985, c. C-38), son règlement (C.R.C., c. 417) - La loi canadienne sur la protection de l’environnement (S.C. 1999, c. 33) - Le Plan de gestion des produits chimiques
Commercialisation	
<ul style="list-style-type: none"> • Notification obligatoire sur le portail européen CPNP avant la commercialisation du produit • Désignation d’une PR sur le territoire européen • Réalisation d’un DIP 	<ul style="list-style-type: none"> • Déclaration dans les 10 jours suivants la commercialisation via le formulaire de déclaration • Il faut fournir les coordonnées d’un fabricant ou d’un importateur établi au Canada • La réalisation d’un DIP n’est pas obligatoire
Etiquetage	
<ul style="list-style-type: none"> • Nom et adresse de la PR • Pays d’origine • Contenu nominal • Date minimale de durabilité ou PAO • Précautions d’emplois et warnings • Numéro de lot • Fonction du produit • Liste des ingrédients 	<ul style="list-style-type: none"> • Identité du produit • Quantité nette • Nom et adresse du fabricant • Risques évitables et mises en garde • Liste des ingrédients
Ingrédients	
<ul style="list-style-type: none"> • Restrictions : liste des substances interdites et des substances soumises à restrictions en tant que colorants, conservateurs, filtres UV • Réglementation particulière pour les CMR et les nanomatériaux 	<ul style="list-style-type: none"> • Restrictions : liste critique des ingrédients → ingrédients interdits ou restreints • Evaluation prise en charge dans le plan de gestion des produits chimiques
Particularités	
<ul style="list-style-type: none"> • Langue : adaptée au pays européen. • Expérimentation animale interdite • Produit de protection solaire avec SPF = cosmétiques • Pas de produits frontières. La réglementation la plus stricte s’applique en cas de doute 	<ul style="list-style-type: none"> • Langue : anglais, français ou les deux en fonction des régions • Expérimentation animale autorisée, nouveau projet de loi en cours • Produit de protection solaire avec SPF = médicament • Produits frontières

Table 19 : Comparaison du système Européen et Canadien de mise sur le marché d’un produit cosmétique

L'une des principales différences entre le Canada et l'Europe se trouve au niveau de la déclaration de mise sur le marché du produit cosmétique. Avec une déclaration obligatoire avant la mise sur le marché, l'Europe semble vouloir pouvoir vérifier les produits « a priori ». Au contraire, avec une déclaration dans les dix jours suivant la mise sur le marché, l'action de Health-Canada (si besoin) ne pourra avoir lieu qu'à « posteriori » et le produit pourra avoir été déjà utilisé par les consommateurs. Nous pouvons aussi observer que le règlement européen présente 1328 ingrédients d'utilisation interdite dans les cosmétiques contre seulement 495 pour le règlement canadien.

Ces deux constatations permettent de mettre en évidence le principe de **précaution** utilisé par les législateurs européens, principe de précaution qui devrait sûrement, un jour, être adopté par les législateurs canadiens.

Conclusion

Avec pour objectif de présenter et de comparer les différentes réglementations de mise sur le marché de plusieurs produits de santé, ce travail permet de mettre en évidence les différentes réglementations auxquelles les industriels doivent se conformer, s'ils souhaitent commercialiser leurs produits dans ces deux grandes régions du monde.

Nous avons constaté qu'il existe aussi bien en Europe qu'au Canada, des agences et autorités compétentes chargées de définir les réglementations. En Europe, l'Agence européenne du médicament participe à l'élaboration des textes légaux, mais le pouvoir de décision est assuré par la Commission européenne, contrairement au Canada où l'agence compétente Health Canada, est dotée d'un pouvoir décisif sous la tutelle du Ministère de la santé.

Que ce soit pour les médicaments avec les études non cliniques, cliniques et de qualité ou pour les dispositifs médicaux avec les vérifications et validations, voire encore pour les produits cosmétiques avec les essais de toxicologie et de sécurité, les preuves à fournir demandées par les agences compétentes sont globalement les mêmes. En partageant des principes communs fondamentaux, comme ceux présentés par la déclaration d'Helsinki, les directives ICH, ISO ou encore présentes dans les guides de l'IMDRF, l'Europe et le Canada mettent en avant leur objectif principal et commun, qui est d'assurer la sécurité et la qualité des produits de santé.

Les principales différences entre ces deux régions du Monde reposent sur les processus pouvant être utilisés pour accéder au marché. En effet, en regroupant plusieurs pays avec une réglementation commune, l'Europe a dû s'adapter et proposer différentes possibilités d'enregistrement pour un médicament, ou encore déléguer l'évaluation des dispositifs médicaux à des organismes indépendants : les organismes notifiés. En comparaison, en étant qu'un seul et même pays, le Canada ne propose qu'une seule démarche de mise sur le marché des médicaments et s'occupe directement de l'évaluation des dispositifs médicaux. Cependant, les deux régions du monde ici observées se rejoignent sur la procédure de mise sur le marché des produits cosmétiques.

En ayant mis en place plus de procédures permettant à des molécules d'intérêt thérapeutique majeur un accès rapide au marché, l'Europe se différencie du Canada. Ce dernier est l'un des rares pays développés n'ayant pas encore défini d'autorisation de mise sur le marché particulière concernant les produits orphelins.

Enfin, depuis la nouvelle loi sur le cannabis en octobre 2018, le développement de médicaments à base de THC (Tétrahydrocannabinol) ou de CBD (Cannabidiol) connaît une forte augmentation au Canada. En Europe, le cannabis médical est autorisé dans 15 pays (dont l'Allemagne ou encore l'Italie). Malgré un désir commun d'évolution de la loi comme le montre l'avis favorable d'un comité d'experts réunis en septembre dernier par l'ANSM, l'EMA et la commission européenne, celui-ci n'a pas défini pour le moment de cadre légal. Nous pouvons penser que les produits à base de cannabis entreront un jour, comme au Canada dans la catégorie des produits de santé et seront réglementés par un texte européen.

Bibliographie

¹ Profil de l'industrie pharmaceutique [Internet]. [cité 06 Aout 2019]. Disponible sur : https://www.ic.gc.ca/eic/site/lsg-pdsv.nsf/fra/h_hn01703.html

² Organisation chart - EMA [Internet]. [cité 11 Avril 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017948.pdf

³ European Medicines Agency - About Us - What we do [Internet]. [cité 11 Avril 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42

⁴ Authorisation procedures - The centralised procedure - Public Health - European Commission [Internet]. Public Health. [cité 09 mai 2018]. Disponible sur: /health/authorisation-procedures-centralised_en

⁵ NANDO – EMA [Internet]. [cité 10 Mai 2019]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=country.notifiedbody&cou_id=250

⁶ Canada H, Canada H. Cosmetics Program [Internet]. aem. 2005 [cité 10 Mai 2018]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/about-health-canada/branches-agencies/healthy-environments-consumer-safety-branch/product-safety-programme/cosmetics-program.html>

⁷ WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki [Internet]. [cité 10 Mai 2018]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/ce-que-nous-faisons/ethique/declaration-dhelsinki/>

⁸ ICH – Mission [Internet]. [cite le 10 Mai 2018]. Disponible sur: <http://www.ich.org/about/mission.html>

⁹ About IMDRF [Internet]. [cité 12 Mai 2018]. Disponible sur: <http://www.imdrf.org/about/about.asp>

¹⁰ À propos de l'ISO [Internet]. [cité 12 Mai 2018]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/about-us.html>

¹¹ EUR-Lex – Directive 2001/83/EC - EN [Internet]. Official Journal L 311 , 28/11/2001 P.

0067 - 0128; [cité 13 Mai 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083&from=fr>

¹² Directive-2001/20/EC-EN.pdf [Internet]. [cité 13 Mai 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf

¹³ ICH – Guideline For Good Clinical Practice E6(R2) [Internet]. [cité 13 Mai 2018]. Disponible sur: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html#6-2>

¹⁴ Qu'est ce qu'un essai clinique? [Internet]. [cité 13 Mai 2018]. Disponible sur: <http://www.geneuro.ch/fr/patients-fr/francais/essai-clinique>

¹⁵ Règlement (UE) n°536/2014.pdf – Points essentiels [Internet]. [cité 14 Mai 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2613b6f060f27c8a5c4dbd7ee73dcc6e.pdf

¹⁶ Règlement n°536/2014.pdf [Internet]. [cité 14 Mai 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>

¹⁷ Heads of Medicines Agencies: Clinical Trials Facilitation Group [Internet]. [cité 15 Mai 2018]. Disponible sur: <http://www.hma.eu/ctfg.html>

¹⁸ European Medicines Agency - Paediatric medicines - Paediatric investigation plans [Internet]. [cité 15 Mai 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000608.jsp&mid=WC0b01ac0580925b1b

¹⁹ Regulation (EC) N°1901/2006-en.pdf [Internet]. [cité 17 Mai 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:en:PDF>

²⁰ Regulation (EC) N°1902/2006-en.pdf [Internet]. [cité 17 Mai 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf

²¹ Médicament pédiatrique : plan d'investigation pédiatrique [Internet]. EUPATI. 2016 [cité 17 Mai 2018]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/medicament-pediatrique-plan-dinvestigation-pediatrique/>

²² reg_2000_141_cons-2009-07_fr.pdf [Internet]. [cité 17 Mai 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_fr.pdf

²³ Comités de l'EMA : Comité des médicaments orphelins (COMP) [Internet]. EUPATI. 2015 [cité 17 Mai 2018]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/affaires-reglementaires/comites-de-lema-comite-des-medicaments-orphelins-comp/>

²⁴ M4(R4): Organisation : ICH [Internet]. [cité 17 Mai 2018]. Disponible sur: <http://www.ich.org/products/ctd/ctdsingle/article/m4r3-organisation.html>

²⁵ CTD_triangle.pdf [Internet]. [cité 17 Mai 2018]. Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/CTD_triangle.pdf

²⁶ Réglementation du médicament.pdf [Internet]. [cité 17 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>

²⁷ Reg_2004_726_fr.pdf [Internet]. [cité 18 Mai 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf

²⁸ Orphan designation – EMA [Internet]. [cité 10 Janvier 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>

²⁹ Les-procédures-d-enregistrement-d-un-médicament-en-Europe.pdf [Internet]. [cité 18 Mai 2018]. Disponible sur: <http://www.aip-marseille.org/wp-content/uploads/2015/06/Les-proc%C3%A9dures-d-enregistrement-d-un-m%C3%A9dicament-en-Europe.pdf>

³⁰ European Medicines Agency - Marketing authorisation - Accelerated assessment [Internet]. [cité 21 Mai 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000955.jsp&mid=WC0b01ac05809f843a

³¹ Reg_2004_726_fr.pdf [Internet]. [cité 22 Mai 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf

³² European Medicines Agency - Overview - Support for early access [Internet]. [cité 22 Mai 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000856.jsp&mid=WC0b01ac0580b18c78

³³ CHMP Guideline 726/2004.pdf [Internet]. [cité 22 Mai 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004075.pdf

³⁴ PRIME Two-year overview.pdf [Internet]. [cité 22 Mai 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/05/WC500248828.pdf

³⁵ Gestion des présentations de drogues.pdf [Internet]. [cité 22 Mai 2018]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/mgmt-gest/mands_gespd-fra.pdf

³⁶ Food and Drugs Act.pdf [Internet]. [cité 22 Mai 2018]. Disponible sur: <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/F-27.pdf>

³⁷ Food and Drug Regulations.pdf [Internet]. [cité 22 Mai 2018]. Disponible sur: http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/C.R.C.,_c._870.pdf

³⁸ Demandes d'essais cliniques.pdf [Internet]. [cité 22 Mai 2018]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/ctdcta_ctddec-fra.pdf

³⁹ Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques – canada [Internet]. [cité 21 Novembre 2018]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/essais-cliniques/promoteurs-essais-cliniques-demandes.html>

⁴⁰ Evaluation Prioritaire.pdf [Internet]. [cité 23 Mai 2018]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/pol/prds_tppd_pol-fra.pdf

⁴¹ Ligne directrice à l'intention de l'industrie – canada [Internet]. [cité 21 Novembre 2018]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/evaluation-prioritaire/intention-industrie-presentations-drogues.html#a2>

⁴² Avis de conformité AC-C.pdf [Internet]. [cité 23 Mai 2018]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/compli-conform/noccg_accd-fra.pdf

⁴³ Santé Canada AC-C [Internet]. [cité 23 Mai 2018]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/nocfcs_accfd-fra.pdf

⁴⁴ Directive 93/42/CEE.pdf [Internet]. [cité 15 Avril 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:fr:PDF>

⁴⁵ Directive 98/79/CE.pdf [Internet]. [cité 15 Avril 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0079&from=EN>

⁴⁶ Directive du conseil [Internet]. [cité 18 Avril 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990L0385:20071011:fr:PDF>

⁴⁷ Parcours_du_dispositif_medical_-_Guide_pratique_de_la_haute_autorite_de_sante_HAS_.pdf [Internet]. [cité 19 Avril 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Parcours_du_dispositif_medical_-_Guide_pratique_de_la_haute_autorite_de_sante_HAS_.pdf

⁴⁸ Dispositif médical : marquage CE / aviesan [Internet]. [cité 19 Avril 2018]. Disponible sur: <https://aviesan.fr/aviesan/accueil/menu-header/vademecum-reglementaire/dispositif-medical-marquage-ce>

⁴⁹ Directive 2007/47/EC.pdf [Internet]. [cité 19 Avril 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007L0047&from=FR>

⁵⁰ Règlement (UE) 2017/745 [Internet]. [cité 20 Avril 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR>

⁵¹ Règlement (UE) 2017/746 [Internet]. [cité 20 Avril 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=EN>

⁵² MEDDEV 2.7.1 rev 4 – European Commission. [cité 30 Juin 2018].

⁵³ Ligne directrice – Orientation sur le système de classification [Internet]. [cité 28 Avril]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/information-demandes/lignes-directrices/ligne-directrice-orientation-systeme-classification-instruments.html>

⁵⁴ Keyword_motscles2-fra.pdf [Internet]. [cité 28 Avril 2018]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/md-im/keyword_motscles2-fra.pdf

⁵⁵ Combo_mixte_pol_2006-fra.pdf [Internet]. [cité 29 Avril 2018]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/pol/combo_mixte_pol_2006-fra.pdf

⁵⁶ In Depth: Canada Medical Device Approval and Compliance [Internet]. Emergo. 2011 [cité 29 Avril 2018]. Disponible sur: <https://www.emergobyul.com/resources/videos-canada-approval>

⁵⁷ FRM-0292-fra.pdf [Internet]. [cité 29 Avril 2018]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/licences/form/FRM-0292-fra.pdf

⁵⁸ Mdsap_pilot_inter_coal_avis-fra.pdf [Internet]. [cité 04 Mai 2018]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/md-im/activit/int/mdsap_pilot_inter_coal_avis-fra.pdf

⁵⁹ Fait saillants 2018 – canada [Internet]. [cité 5 Juin 2019]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/medicaments-et-produits-sante/faits-saillants-2018-medicaments-dispositifs-medicaux.html#a10>

⁶⁰ Règlement (CE) n°1223/2009 [Internet]. [cité 26 Mai 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=fr>

⁶¹ Regulation (EC) N°1907/2006 [Internet]. [cité 26 Mai 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:02006R1907-20140410&from=FR>

⁶² Réglementation-produits-cosmétiques.pdf [Internet]. [cité 26 Mai 2018]. Disponible sur: <http://www.aip-marseille.org/wp-content/uploads/2015/06/R%C3%A9glementation-produits-cosm%C3%A9tiques.pdf>

⁶³ Règlement (UE) N°655/2013.pdf [Internet]. [cité 30 Mai 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:190:0031:0034:fr:PDF>

⁶⁴ Produit solaire étiquetage.pdf [Internet]. [cité 30 Mai 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c409c512c75859f37ed600a6b94ba623.pdf

⁶⁵ Recommandation 22 septembre 2006.pdf [Internet]. [cité 30 Mai 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:265:0039:0043:fr:PDF>

⁶⁶ Produit solaire étiquetage.pdf [Internet]. [cité 1 juin 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c409c512c75859f37ed600a6b94ba623.pdf

4ba623.pdf

⁶⁷ La minute juridique - L'étiquetage des produits de protection solaire [Internet]. [cité 2 juin 2018]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/gestion-et-marketing/article/2017/05/02/letiquetage-des-produits-de-protection-solaire_266016

⁶⁸ User manual-CPNP.pdf [Internet]. [cité 2 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ust.is/library/Skrar/Atvinnulif/Efni/Snyrtivorur/User%20manual-CPNP.pdf>

⁶⁹ REACH - Croissance - European Commission [Internet]. Croissance. [cité 2 juin 2018]. Disponible sur: /growth/sectors/chemicals/reach_fr

⁷⁰ Cosmetic Regulations.pdf [Internet]. [cité 2 juin 2018]. Disponible sur: http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/C.R.C.,_c._869.pdf

⁷¹ C-38.pdf [Internet]. [cité 2 juin 2018]. Disponible sur: <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/C-38.pdf>

⁷² C-15.31.pdf [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/C-15.31.pdf>

⁷³ Canada H, Canada H. Notification of Cosmetics [Internet]. aem. 2013 [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/cosmetics/notification-cosmetics.html>

⁷⁴ Publicité, étiquetage et ingrédients des cosmétiques [Internet]. [Cité 5 juin 2018]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/cosmetiques/publicite-etiquetage-et-ingredients-cosmetiques.html>

⁷⁵ Canada H, Canada H. Cosmetic Ingredient Hotlist [Internet]. aem. 2004 [cité 7 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/cosmetics/cosmetic-ingredient-hotlist-prohibited-restricted-ingredients/hotlist.html>

⁷⁶ Canada H, L'étiquetage des cosmétiques [Internet]. [Cité 7 juin 2018]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/rapports-publications/industrie-professionnels/etiquetage-cosmetiques.html#six21>

⁷⁷ Labelling-etiquetage-fra.pdf [Internet]. [cité 7 juin 2018]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/cps-spc/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/indust/cosmetics-cosmetiques/labelling-etiquetage-fra.pdf

⁷⁸ Allégations acceptables.pdf [Internet]. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur: http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/sc-hc/H128-1-06-453-fra.pdf

⁷⁹ Brief_Cosmetics_Alliance_CND_f.pdf [Internet]. [cité 8 juin 2018]. Disponible sur: https://sencanada.ca/content/sen/committee/421/SOCI/Briefs/Brief_Cosmetics_Alliance_CND_f.pdf

⁸⁰ Cosmet_drug_guide-drogue_ref-fra.pdf [Internet]. [cité 13 juin 2018]. Disponible sur: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/cps-spc/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/indust/cosmet_drug_guide-drogue_ref/cosmet_drug_guide-drogue_ref-fra.pdf

⁸¹ Règlement (UE) N°655/2013.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0655&from=FR>

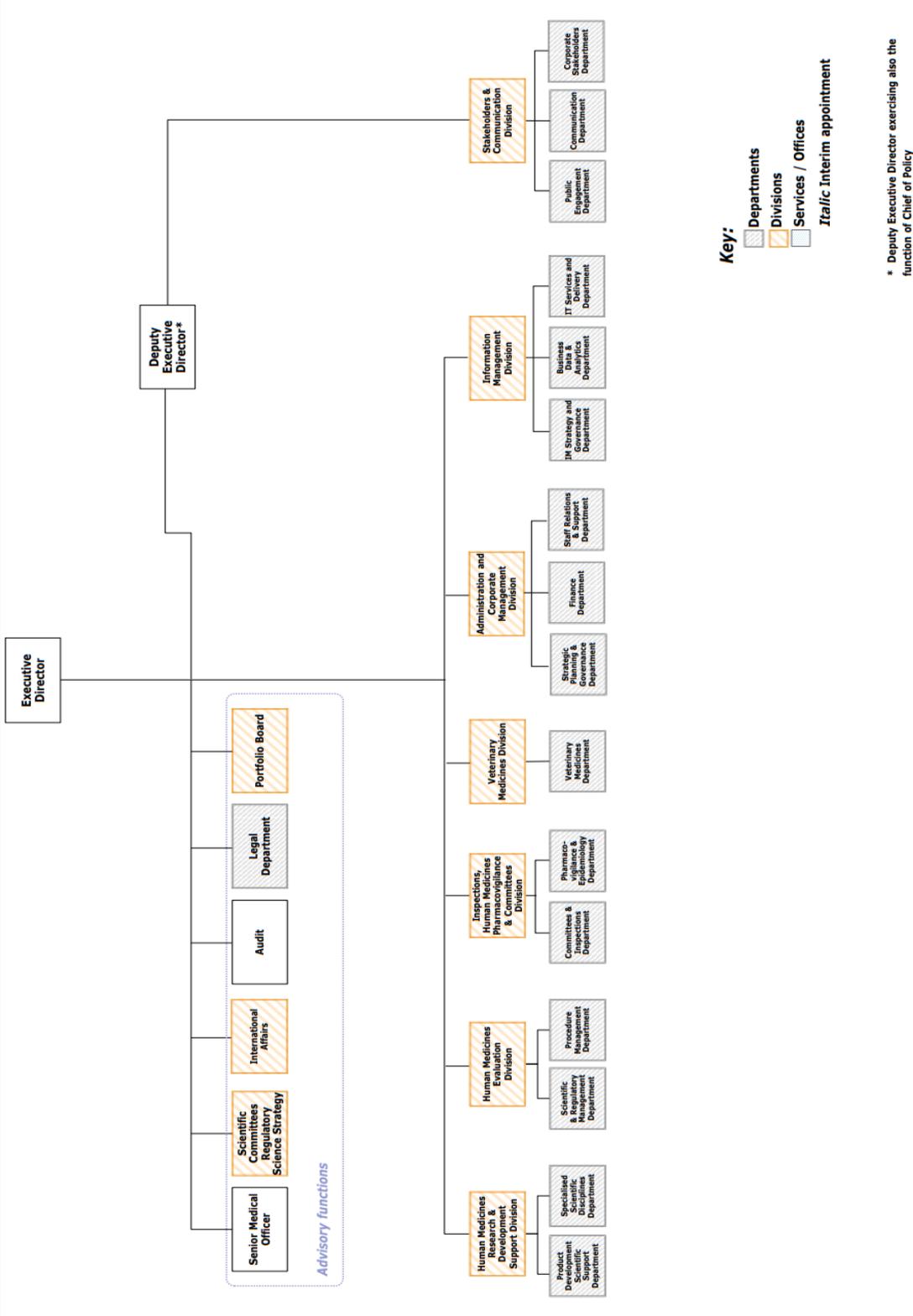
⁸² Larousse [Internet]. [cité 14 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/biocompatibilit%C3%A9/9398>

⁸³ Droit-finances [Internet]. [cité 14 juin 2018]. Disponible sur: <https://droit-finances.commentcamarche.com/faq/45798-espace-economique-europeen-definition>

⁸⁴ BusinessDictionary [Internet]. [cité 14 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.businessdictionary.com/definition/standard-operating-procedure-SOP.html>

Annexes

Annexe 1 : EMA – Organigramme²

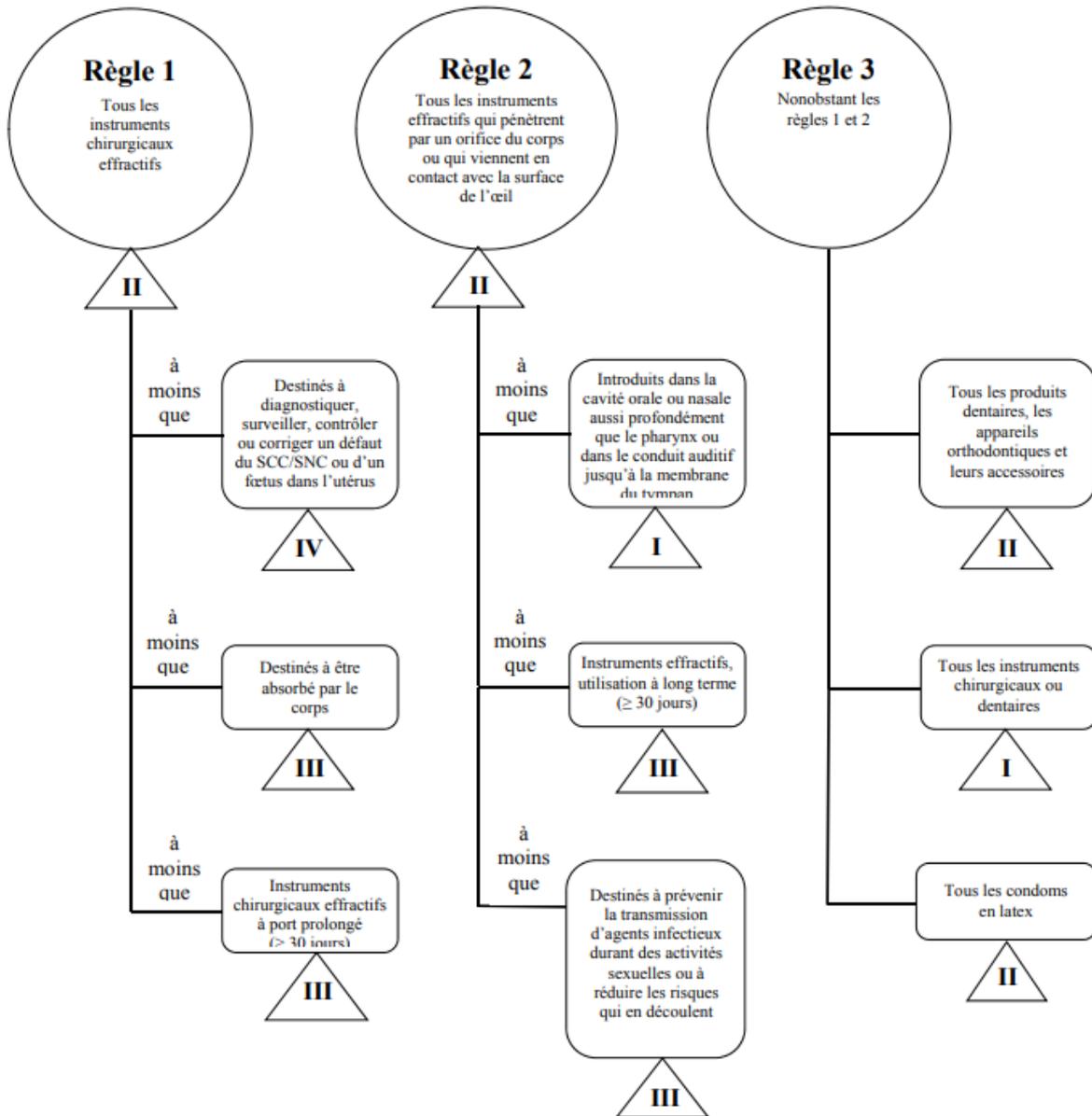


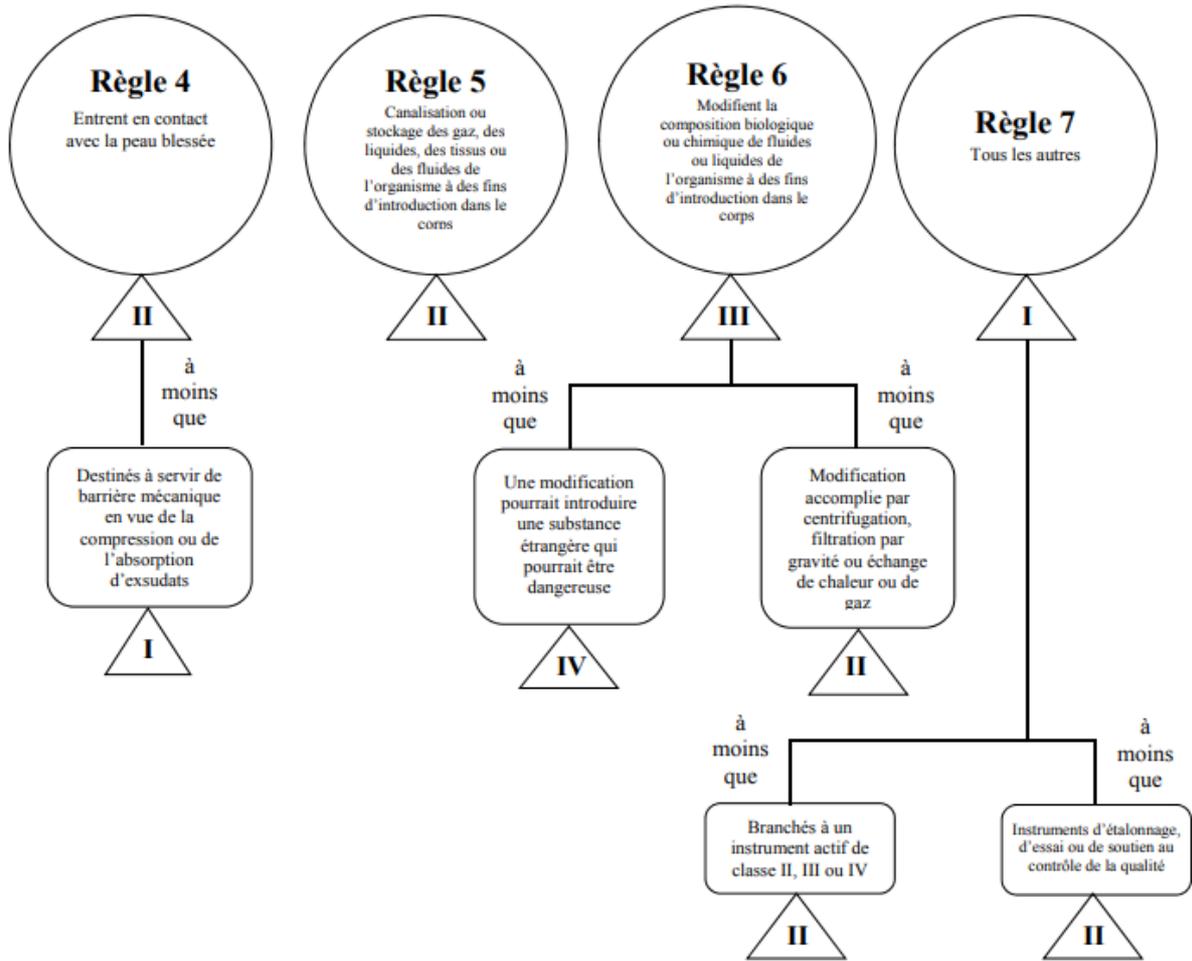
Key:
 [Grey Box] Departments
 [Orange Box] Divisions
 [White Box] Services / Offices
Italic Interim appointment

* Deputy Executive Director exercising also the function of Chief of Policy

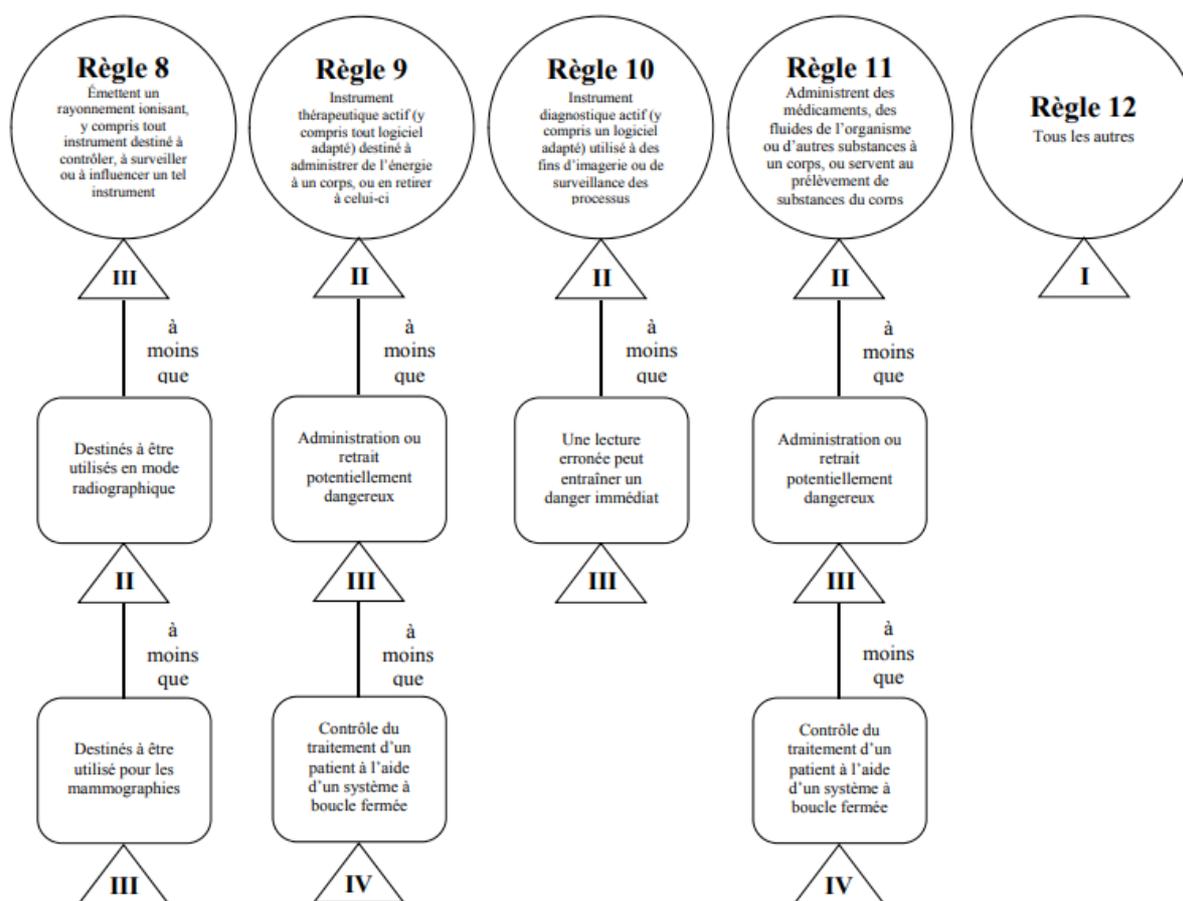
Annexe 2 : Arbre décisionnel de classification des IM au Canada

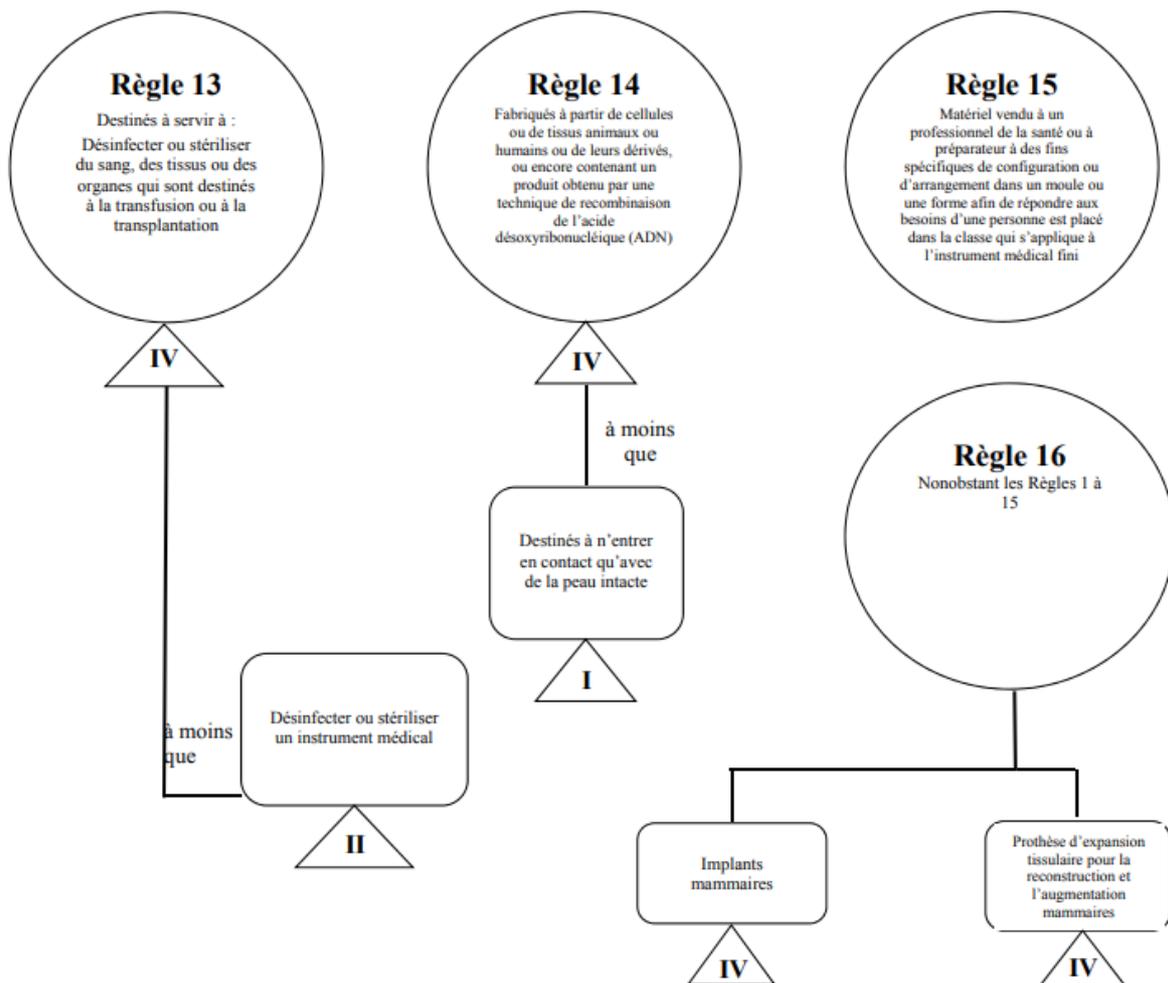
INSTRUMENTS EFFRACTIFS





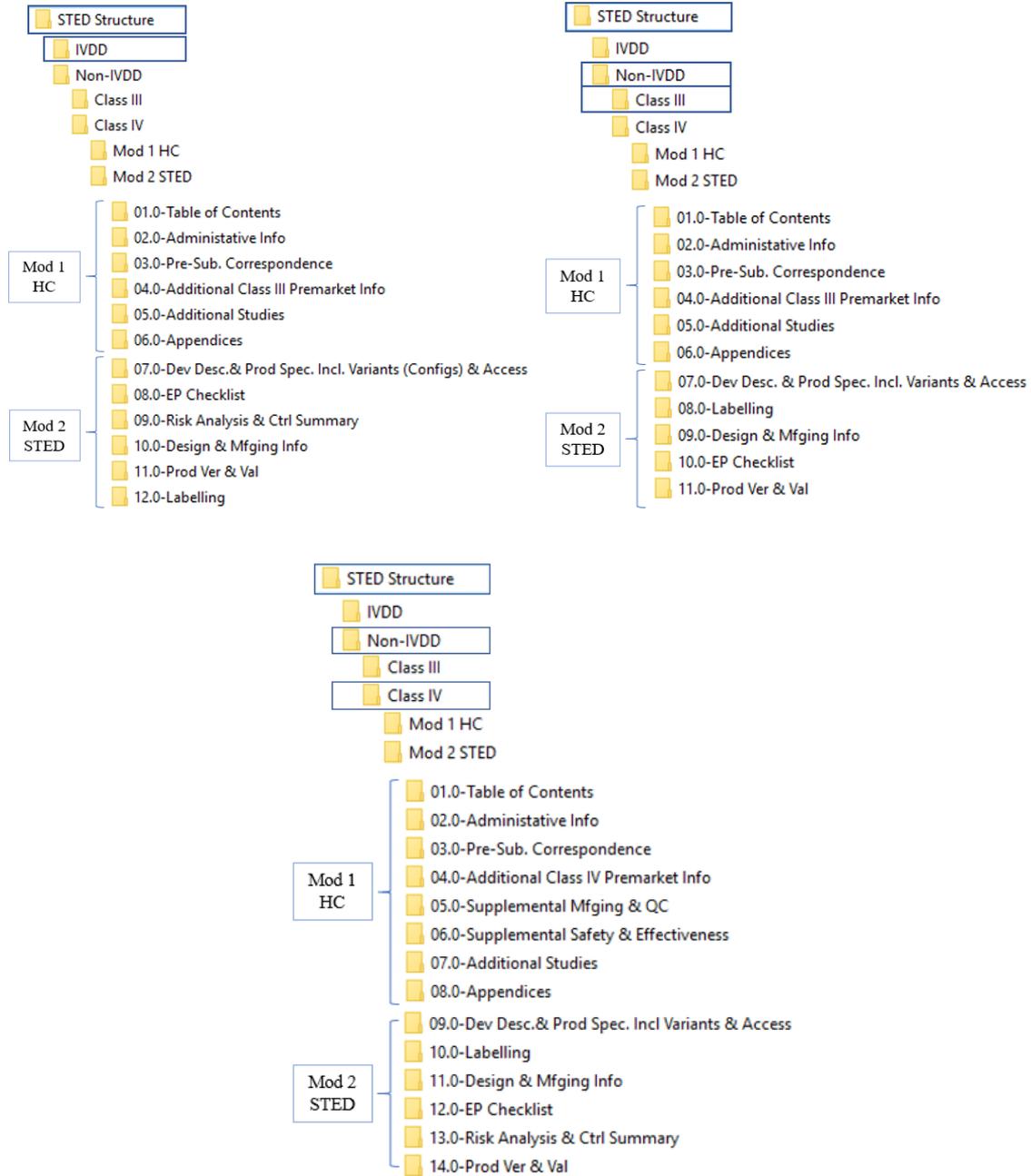
INSTRUMENTS ACTIFS



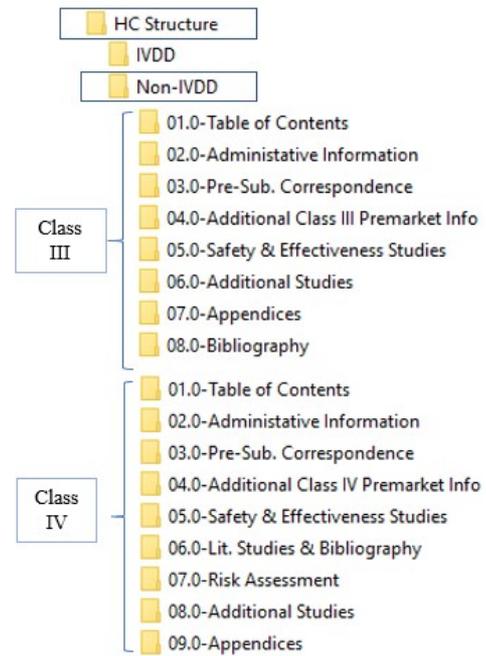
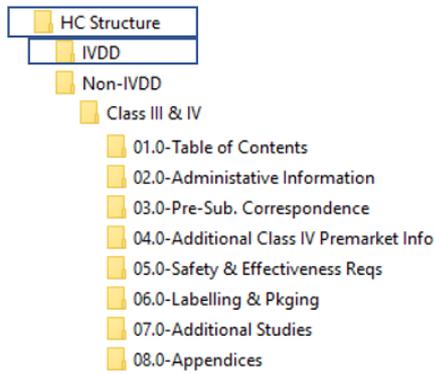


Annexe 3: Les différentes structures de dossiers de demande d'homologation pour les instruments médicaux de classes III et IV au Canada.

Format STED



Format de Santé Canada



Annexe 4 : Obligations de traduction en fonction des pays européens.

Pays	Langue	Commentaires
Allemagne	Allemand	
Angleterre	Anglais	
Autriche*	Allemand	
Belgique	Néerlandais	Chaque région est spécifique. Pour la ville de Bruxelles, une traduction en français et en néerlandais est obligatoire
	Allemand	
	Français	
Bulgarie*	Bulgare	
Chypre	Grecque	Toutes les informations doivent être en grec ou en anglais sauf pour les warnings et les précautions qui doivent être en grec.
	Anglais	
Croatie	Croate	
Danemark	Danois	
Espagne	Espagnol	
Estonie	Estonien	
Finlande	Finlandais	Toutes les informations doivent être traduites dans les deux langues
	Suédois	
France*	Français	
Grèce	Grecque	
Hongrie	Hongrois	
Irlande	Anglais	Les deux options sont possibles
	Anglais + Irlandais	
Islande	Islandais	
Italie	Italien	
Lettonie	Letton	
Liechtenstein	Allemand	
Lituanie	Lituanien	
Luxembourg	Français	L'une de ces 3 langues est suffisante
	Allemand	
	Luxembourgeois	
Malte	Maltais	L'une de ces 2 langues est suffisante
	Anglais	
Norvège	Norvégien	
Pays Bas	Néerlandais	
Pologne*	Polonais	
Portugal*	Portugais	
République Tchèque	Tchèque	
Roumanie	Roumain	
Slovaquie*	Slovaque	
Slovénie	Slovène	
Suède	Suédois	

* Ces pays demandent une traduction complète de l'étiquette. Tout ce qui est écrit en anglais doit être traduit.

Annexe 5 : Formulaire de déclaration des cosmétiques au Canada

Type de déclaration - Section 1

* Type de déclaration (obligatoire)

Sélectionnez un type de déclaration ▼

Produit - Section 2

* Nom de marque primaire et nom commun du produit (tel qu'il apparaît sur l'emballage) (obligatoire)

Nom de marque primaire et nom commun du produit

Référence du déclarant

Référence du déclarant

Date de la première vente au Canada, réelle ou prévue

jj/mm/aaaa

Autres noms du produit

Les autres noms du produit incluent les variations de couleur, parfum/fragrance et arôme/saveur où la formulation de base est la même ou les traductions alternatives. Entrez un nom de produit par ligne. Cliquez sur le bouton « Ajouter un autre nom » pour ajouter un autre nom de produit. Cliquez sur le bouton « Enlever nom » pour enlever un nom de produit.

Autre nom 1

Autre nom

Autre nom

Ajouter un autre nom

Description du produit

Caractères restants : 1500

Description du produit

Les trois sections ci-dessous contiennent plusieurs cases à cocher. Veuillez choisir la case la plus appropriée pour chaque section : Zone d'application, Fonction du produit et Forme du produit. Choisissez toutes les cases qui s'appliquent.

Zone d'application

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Cavité buccale | <input type="checkbox"/> Ongles |
| <input type="checkbox"/> Cheveux | <input type="checkbox"/> Organes génitaux |
| <input type="checkbox"/> Corps | <input type="checkbox"/> Visage |
| <input type="checkbox"/> Lèvres | <input type="checkbox"/> Yeux |

*** Fonction du produit (obligatoire)**

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Adhésif | <input type="checkbox"/> Nettoyant |
| <input type="checkbox"/> Antisudorifique ou désodorisant | <input type="checkbox"/> Produit autobronzant (sans FPS) |
| <input type="checkbox"/> Colorant capillaire - permanent | <input type="checkbox"/> Produit coiffant |
| <input type="checkbox"/> Colorant capillaire - temporaire | <input type="checkbox"/> Produit de bain |
| <input type="checkbox"/> Décolorant | <input type="checkbox"/> Produit de blanchiment des dents |
| <input type="checkbox"/> Démaquillant | <input type="checkbox"/> Produits de défrisage et de mise en plis (permanent ou semi-permanent) |
| <input type="checkbox"/> Dentifrice sans fluorure | <input type="checkbox"/> Produit de massage |
| <input type="checkbox"/> Dépilatoire | <input type="checkbox"/> Produit de parfum |
| <input type="checkbox"/> Dissolvant d'adhésif | <input type="checkbox"/> Produit de rasage |
| <input type="checkbox"/> Dissolvant de vernis à ongles | <input type="checkbox"/> Produit épilatoire |
| <input type="checkbox"/> Douche vaginale | <input type="checkbox"/> Rafrâchisseur d'haleine |
| <input type="checkbox"/> Exfoliant - chimique | <input type="checkbox"/> Revitalisant |
| <input type="checkbox"/> Exfoliant - mécanique | <input type="checkbox"/> Rince-bouche |
| <input type="checkbox"/> Hydratant | <input type="checkbox"/> Shampooing |
| <input type="checkbox"/> Lubrifiant (personnel, sans spermicide) | <input type="checkbox"/> Soins après épilation |
| <input type="checkbox"/> Maquillage (permanent) ou encre de tatouage | <input type="checkbox"/> Vernis à ongles |
| <input type="checkbox"/> Maquillage (temporaire) | |

*** Forme du produit (obligatoire)**

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Aérosol | <input type="checkbox"/> Lotion semi-solide |
| <input type="checkbox"/> Barre solide | <input type="checkbox"/> Mousse |
| <input type="checkbox"/> Crème semi-solide | <input type="checkbox"/> Onguent ou baume semi-solide |
| <input type="checkbox"/> Gel semi-solide | <input type="checkbox"/> Poudre solide - libre |
| <input type="checkbox"/> Granules solides | <input type="checkbox"/> Poudre solide - pressée |
| <input type="checkbox"/> Huile | <input type="checkbox"/> Suspension liquide |
| <input type="checkbox"/> Liquide non-huileux | <input type="checkbox"/> Trousse (deux composants ou plus qui doivent être mélangés ensemble) |

Déclarant - Section 3

Le déclarant peut être le fabricant, un importateur ou la personne responsable désignée. Toute correspondance sera envoyée au déclarant. Indiquez la dénomination sociale officielle complète, l'adresse postale en entier et les coordonnées de la personne/entreprise qui soumet la déclaration.

*** Nom de l'entreprise (dénomination sociale officielle) (obligatoire)**

Nom de l'entreprise

Ville

Ville

Pays

Sélectionnez un pays

Adresse (numéro et rue)

Adresse

Code postal

Code postal

Site Web

Site Web

*** Nom de la personne-ressource (prénom et nom) (obligatoire)**

Nom de la personne-ressource

Titre

Titre

*** Courriel (obligatoire)**

courriel@example.com

*** N° de téléphone (inclure l'indicatif régional) (obligatoire)**

N° de téléphone

N° de télécopieur (inclure l'indicatif régional)

N° de télécopieur

Fabrication et distribution - Section 4

Sélectionnez la personne-ressource. Fournissez le nom du fabricant comme il apparaît sur l'étiquette du produit. Fournissez également tous les noms des fabricants additionnels et distributeurs canadiens. Une des personne-ressource doit être située au Canada.

Cliquez sur le bouton « Ajouter une personne-ressource » pour ajouter une autre personne-ressource. Cliquez sur le bouton « Enlever personne-ressource » pour enlever une personne-ressource.

Personne-ressource 1

Même que le déclarant

*** Type de personne-ressource (obligatoire)**
Sélectionnez un type de personne-ressource ▼

*** Nom de l'entreprise (dénomination sociale officielle) (obligatoire)**
Nom de l'entreprise

Ville
Ville

Pays
Sélectionnez un pays ▼

*** Nom de la personne-ressource (prénom et nom) (obligatoire)**
Nom de la personne-ressource

Courriel
courriel@example.com

N° de télécopieur (inclure l'indicatif régional)
N° de télécopieur

Adresse (numéro et rue)
Adresse

Code postal
Code postal

Site Web
Site Web

Titre
Titre

N° de téléphone (inclure l'indicatif régional)
N° de téléphone

Ajouter une personne-ressource

Ajouter une personne-ressource

Ingrédients - Section 5

Entrez un ingrédient par ligne. Utilisez les noms tels qu'utilisés par l'«International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI)» si possible. Cliquez sur le bouton « Rechercher l'ingrédient » pour valider l'ingrédient. Le statut de l'ingrédient apparaîtra dans le champ « Résultat de recherche ». La condition s'appliquant à l'ingrédient apparaîtra dans le champ « Condition d'utilisation ». Vérifiez l'orthographe, les espaces et la ponctuation si le statut de l'ingrédient est « Inconnu » ou « Non trouvé ». Pour indiquer une concentration exacte, entrez la même valeur dans les champs « Concentration inférieure % » et « Concentration supérieure % » OU sélectionnez une plage de concentration de la liste déroulante. Lorsqu'une plage de concentration est sélectionnée, les concentrations inférieures et supérieures seront automatiquement inscrites. Cochez « Peut contenir » si l'ingrédient est variable.

Ingrédient 1

* **Nom (obligatoire)**

Peut contenir

Code de plage

* **Concentration inférieure % (nombre entre 0 et 100, format : 99 ou 99.999999) (obligatoire)**

* **Concentration supérieure % (nombre entre 0 et 100, format : 99 ou 99.999999) (obligatoire)**

Résultat de recherche

Condition d'utilisation

Ajouter un ingrédient

Documents et images - Section 6

Ajoutez tous les documents supplémentaires requis. Consultez le guide.

Documents

Ajouter un document :

- Cliquez sur le bouton « Parcourir » ou « Sélect. fichiers » pour sélectionner un ou plusieurs documents.
- Veuillez nommer le document de même que sélectionner un type de document du menu déroulant.

Taille du document :

- La taille cumulative des documents ajoutés ne doit pas excéder 70 Mo.

Documents qui ne sont pas acceptés :

- Certains formats de fichiers tels que .zip et .exe ne peuvent pas être ajoutés au formulaire en ligne.

Enlever un document :

- Cliquez sur le bouton « Enlever document » afin de retirer un document du formulaire en ligne.
- Pour retirer tous les documents à la fois, cliquez sur le bouton « Enlever tous les documents ».

Sélectionnez un ou plusieurs documents

Nombre de documents ajoutés : 0

La taille totale cumulative des documents ajoutés est de : 0 Mo (Le maximum est de 70 Mo)

Comment soumettre votre Déclaration de cosmétique - Section 7

1. Cliquez sur le bouton « Procéder à la soumission » ci-dessous.
2. Les champs obligatoires identifiés sur le formulaire en ligne et la taille maximum du fichier (70 Mo) seront automatiquement vérifiés.
3. Une fois le formulaire soumis avec succès, une fenêtre contextuelle s'ouvrira et elle affichera la confirmation d'envoi de la soumission ainsi que le N° de cas et le N° de soumission.
4. Sauvegardez les renseignements de votre formulaire en ligne lorsque le N° de cas et le N° de soumission sont présents sur le formulaire. Veuillez consulter la section « Comment sauvegarder » pour de plus amples détails.

Liste des Illustrations

Liste des Figures

<i>Figure 1 : Organisation générale de l'EMA</i>	26
<i>Figure 2: Organisation de Santé Canada</i>	28
<i>Figure 3: Organisation de la DGPSA</i>	28
<i>Figure 4 : Les différentes phases des essais cliniques</i>	39
<i>Figure 5 : Procédure d'évaluation du PIP</i>	44
<i>Figure 6 : Structure du format CTD</i>	49
<i>Figure 7 : Calendrier de la procédure centralisée - classique</i>	58
<i>Figure 8 : Calendrier de la procédure centralisée – accélérée</i>	59
<i>Figure 9 : Contenu d'un dossier technique</i>	86
<i>Figure 10 : Arbre aidant à la décision de la PR</i>	103
<i>Figure 11 : Section « catégorie du produit et formulation » lors de la déclaration d'un produit cosmétique sur le CPNP</i>	113
<i>Figure 12 : Composition du DIP</i>	114
<i>Figure 13 : Arbre général de décision de la classification des produits frontières</i>	125

Liste des Tables

<i>Table 1 : Comparaison des autorités compétentes et des réglementations entre l'Europe et le Canada en matière de produits de santé</i>	33
<i>Table 2 : Calendrier de la procédure de DAEC en phase pilote</i>	41
<i>Table 3 : Calendrier de la procédure VHP</i>	42
<i>Table 4: Comparaison des procédures spéciales d'accès au marché en Europe</i>	64
<i>Table 5 : Composition du dossier d'évaluation clinique</i>	73
<i>Table 6 : Comparaison du calendrier des procédures de mise sur le marché au Canada</i>	74
<i>Table 7 : Comparaison du système Européen et Canadien de mise sur le marché d'un médicament en janvier 2018</i>	76
<i>Table 8 : Les différentes classes de DM en Europe</i>	83
<i>Table 9 : Calendrier de mise en place du nouveau règlement sur les DM</i>	87
<i>Table 10 : Classification des DM au Canada</i>	92

<i>Table 11 : Comparaison du système Canadien et Européen de mise sur le marché d'un DM / IM en janvier 2018</i>	97
<i>Table 12 : Eléments présents sur les étiquettes d'un produit cosmétique en Europe</i>	106
<i>Table 13 : Exemple d'allégations en Europe</i>	110
<i>Table 14 : Correspondance entre les catégories indiquées et les facteurs de protection solaire</i>	110
<i>Table 15 : Composition du rapport sur la sécurité du produit</i>	115
<i>Table 16 : Exemples de classification de produits au Canada</i>	118
<i>Table 17 : Eléments présents sur les étiquettes d'un produit cosmétique au Canada</i>	120
<i>Table 18 : Les 9 sections du formulaire de déclaration des cosmétiques</i>	123
<i>Table 19 : Comparaison du système Européen et Canadien de mise sur le marché d'un produit cosmétique</i>	127

Table des Annexes

Annexe 1 : EMA – Organigramme ²	139
Annexe 2 : Arbre décisionnel de classification des IM au Canada	140
Annexe 3: Les différentes structures de dossiers de demande d'homologation pour les instruments médicaux de classes III et IV au Canada.	144
Annexe 4 : Obligations de traduction en fonction des pays européens.	146
Annexe 5: Formulaire de déclaration des cosmétiques au Canada	147

Glossaire

Allégations : Pour les produits cosmétiques, les allégations sont « les textes, dénominations, marques, images ou autres signes figuratifs attribuant explicitement ou implicitement des caractéristiques ou fonctions au produit, et utilisées à l'occasion de l'étiquetage, de la mise à disposition sur le marché et de la publicité de produits cosmétiques⁸¹ ».

Biocompatibilité : Compatibilité avec un organisme vivant⁸².

Espace Economique Européen : L'Espace économique européen (EEE) est une union économique regroupant les Etats membres de l'Union européenne auxquels s'ajoutent l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège⁸³.

Essai clinique :

Europe → Toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité. Sont compris les essais cliniques réalisés sur un site unique ou sur des sites multiples, dans un ou plusieurs États membres¹².

Canada → Recherche sur « des sujets humains dont l'objet est soit de découvrir ou de vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou pharmacodynamiques d'une drogue pour usage humain, soit de déceler les incidents thérapeutiques liés à cette drogue, soit d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou soit d'en établir l'innocuité ou l'efficacité »³⁸.

Identité du produit cosmétique⁷⁶ : nom commun ou nom générique d'un cosmétique (ex : exfoliant pour le corps), ou déclaration de la fonction du cosmétique (ex : crème de beauté), doit être indiqué sur l'étiquette. (NB : si l'identité du produit est évidente et seulement dans certains cas, il n'est pas obligatoire de l'indiquer).

Promoteur :

Europe → Personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique¹².

Canada → Personne, entreprise, établissement ou organisme qui mène un essai clinique. Le promoteur doit répondre à ses obligations, telles qu'énoncées dans le Règlement (y compris C.05.010-C.05.015) et observer les bonnes pratiques cliniques relatives à l'utilisation appropriée des drogues, aux exigences en matière d'étiquetage des drogues, à la tenue de dossiers, à la présentation de renseignements, à la déclaration des EIM et aux exigences en matière de signalement de l'arrêt des essais³⁸.

SOP : Procédure écrite prescrite pour une utilisation répétitive en tant que pratique, conformément aux spécifications convenues visant à obtenir un résultat souhaité⁸⁴.

STED : Elaboré par l'IMDRF, ce document présente un format de présentation harmonisé pour démontrer la conformité de la sécurité et de la performance des DM aux exigences essentielles.

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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

