



**HAL**  
open science

# Les requis de lancement d'un médicament en oncologie en Allemagne et en Italie

Anna Bouaricha

► **To cite this version:**

Anna Bouaricha. Les requis de lancement d'un médicament en oncologie en Allemagne et en Italie. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03634212

**HAL Id: dumas-03634212**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03634212v1>**

Submitted on 7 Apr 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le mercredi 02 mars 2022 par

**Mademoiselle Anna BOUARICHA**

Née le 24 septembre 1995  
À Nice (06)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

### TITRE

**LES REQUIS DE LANCEMENT D'UN MEDICAMENT  
EN ONCOLOGIE EN ALLEMAGNE ET EN ITALIE**

### JURY

Président : Docteur Alain NICOLAY

Membres : Docteur Véronique ANDRIEU (Directeur de thèse)

Monsieur Pascal Prinderre  
Madame Anne-Valérie Faucher

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, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<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 M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
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. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
M. Romaric LACROIX

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

M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN  
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

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  
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU  
Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

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

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

## 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. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

## 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

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN  
F. DIGNAT-GEORGE**



*« 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. »*

## Remerciements

### **A Monsieur le Docteur Alain NICOLAY**

Docteur en Pharmacie

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Au cours de mes études, et plus particulièrement durant mon externat au sein du laboratoire de biochimie de l'hôpital de la Conception, j'ai pu bénéficier de vos précieux conseils. Merci pour vos encouragements et votre enthousiasme. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de tout mon respect et de ma profonde estime.

### **A Madame le Docteur Véronique ANDRIEU**

Docteur en Pharmacie

Maître de Conférence des Universités

Je vous remercie de me faire l'honneur de diriger ce travail. Je souhaite vous exprimer ma profonde gratitude pour vos conseils, vos enseignements et votre bienveillance à mon égard durant toutes ces années. Merci de m'avoir montré la voie, merci pour vos encouragements. J'espère de tout cœur que cette thèse est à la hauteur de vos attentes. Soyez assurée de l'expression de ma plus grande gratitude et de tout mon respect.

### **A Monsieur Pascal Prinderre**

Maître de Conférences des Universités

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger au sein de ce jury de thèse. Je vous suis très reconnaissante pour l'enseignement que vous m'avez transmis durant mes années d'étude. Merci pour tous ces encouragements reçus et pour votre encadrement. Veuillez recevoir l'assurance de ma gratitude et l'expression de mes profonds remerciements.

### **A Madame Anne-Valérie Faucher**

Directeur adjoint Affaires Réglementaires Opérations Globales – BlueReg Pharma Consult

Je vous remercie d'avoir accepté mon invitation à cette soutenance de thèse. Votre implication et votre enseignement en tant que maître de stage, sont une inspiration pour moi. Je vous suis particulièrement reconnaissante pour votre soutien qui m'a permis de progresser dans le métier du conseil. Merci d'avoir cru en moi. Je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude et de mes profonds remerciements.

## Liste des figures

- Figure 1 Schéma du calendrier standard de la procédure centralisée
- Figure 2 Flux du Produit : « Système de Vérification des Médicaments »
- Figure 3 Exemple de *Blue box* allemande
- Figure 4 Symbole “*Blaue Hande*” (main bleue)

## Liste des tableaux

- Tableau 1 Liste de classe de médicaments pouvant déroger à la réglementation pédiatrique
- Tableau 2 Différents libellés de statuts juridiques possibles pour les médicaments en Italie

## Liste des abréviations

ACC	<i>Autorizzazioni Convegni e Congressi</i> (Autorisations de Conférences et de Congrès – Italie)
AIFA	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i> (Agence nationale du médicament – Italie)
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (France)
ATD	<i>Anti-tampering device</i> (Dispositif anti-falsification)
BfArM	<i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte</i> (Agence nationale du médicament - Allemagne)
BPD	Bonnes Pratiques de Distribution
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CESP	<i>Common European Submission Portal</i> (Portail de soumission commun européen).
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (Comité d'évaluation des médicaments pour Usage Humain)
CP	<i>Centralised Procedure</i> (Procédure Centralisée)
DCP	<i>Decentralised Procedure</i> (Procédure Décentralisée)
EC	<i>European Commission</i> (Commission Européenne)
EEE	Espace Economique Européen
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agence Européenne du médicament)
EMVO	<i>European Medicines Verification Organisation</i> (Organisation européenne de vérification des médicaments)
EMVS	<i>European Medicines Verification System</i> (Système européen de vérification des médicaments)
ENR	<i>Eingangsnummer beim BfArM</i> (numéro de demande BfArM - Allemagne)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i> (Rapport d'évaluation public européen)

EU QPPV	<i>European Union Qualified Person for Pharmacovigilance</i> (Personne qualifiée pour la Pharmacovigilance dans l'Union Européenne)
GDP	<i>Good Distribution Practice</i> (Bonnes Pratiques de Distribution)
GPO	<i>Stufenplanbeauftragter</i> – Response Pharmacovigilance - Allemagne
GS1	<i>Global Standard 1</i> (Organisme Mondial de Normalisation des Méthodes de Codage)
GTIN	<i>Global Trade Item Number</i> (Code Article International)
GVP	<i>Good Pharmacovigilance Practices</i> (Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance)
HWG	<i>Heilmittelwerbegesetz</i> – Loi Allemande pour la publicité des produits de santé
IFA GmbH	<i>Informationsstelle für Arzneispezialitäten</i> – Fournisseur de service d'information pour le marché des médicaments en Allemagne
IFPMA	<i>International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations</i> (Syndicat international des Fabricants Pharmaceutiques et Associations)
IO	<i>Information Officer</i> (Représentant Local – Allemagne)
IPZS	<i>Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato</i> , (Institut Polygraphique et de Monnaie d'Etat – Italie)
LEEM	Les entreprises du médicament - (France)
MRP	<i>Mutual Recognition Procedure</i> (Procédure de Reconnaissance Mutuelle)
NMVO	<i>National Medicines Verification Organisation</i> (Organisation nationale de vérification des médicaments)
NMVS	<i>National Medicines Verification System</i> (Système national de vérification des médicaments)
NSIS	<i>Nuovo Sistema Informativo Sanitario</i> (Nouveau système d'information sur la santé – Italie)
OD	<i>Orphan Designation</i> (Désignation Orpheline)
PDCO	<i>Paediatric Committee</i> (Comité Pédiatrique de l'EMA)

PEI	<i>Paul Ehrlich Institute</i> (Agence sanitaire pour vaccins et médicaments biologiques - Allemagne)
PGR	Plan de Gestion des Risques
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PNR	<i>Pharmazeutischer Unternehmensnummer</i> (Numéro de société pharmaceutique - Allemagne)
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> (Comité d'Evaluation du risque de Pharmacovigilance, EMA)
PV	Pharmacovigilance
PZN	<i>Pharma-Zentral-Nummer</i> (Numéro Central Pharma – Allemagne)
QR	<i>Quick Response</i> (Réponse Rapide)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RNF	<i>Rete Nazionale di Farmacovigilanza</i> (Réseau national de pharmacovigilance – Italie)
RP	<i>Responsible Person</i> (Personne Responsable)
SOP	<i>Senza Obbligo di Prescrizione</i> (Sans prescription obligatoire - Italie)
SSN	<i>Servizio sanitario nazionale</i> (Service sanitaire national – Italie)
UE	Union Européenne
UI	<i>Unique Identifier</i> (Identifiant Unique)
UWG	<i>Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb</i> – Loi Allemande contre la Concurrence déloyale
VAT	<i>Value Added Tax</i> (taxe sur la valeur ajoutée)
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WDA	<i>Wholesale Distribution Authorisation</i> (Licence de Distribution en gros)

## Table des matières

Remerciements .....	9
Liste des figures .....	10
Liste des tableaux .....	11
Liste des abbréviations .....	12
Introduction .....	17
1. Demande d’Autorisation de mise sur le marché (AMM) .....	19
1.1. La Procédure centralisée (CP).....	22
1.2. Procédure centralisée : calendrier .....	24
2. La Désignation Orpheline (OD) .....	26
3. La Réglementation Pédiatrique .....	28
4. Information Générale d’un lancement (commune à tous les états membres de l’UE)	32
4.1. Blue box.....	32
4.2. Sérialisation.....	32
4.3. Service scientifique – Conformément à l’article 98 de la directive 2001/83/CE ...	35
4.4. Matériel promotionnel.....	35
5. Préparation d’un lancement commercial en Allemagne .....	38
5.1. Représentativité locale obligatoire.....	38
5.1.1. Représentativité locale – <i>Information officer (IO)</i> .....	38
5.1.2. Pharmacovigilance (PV) locale – <i>Stufenplanbeauftragter</i> .....	41
5.1.3. Service scientifique.....	41
5.2. Code national .....	42
5.3. Blue box.....	45
5.4. Exigences de sérialisation .....	47
5.5. Enregistrement dans la base de données locale .....	48
5.6. Notification locale de la date de lancement.....	50
5.7. Exigences en matière de matériel promotionnel .....	50
5.7.1. Codes applicables.....	50
5.7.2. Signature.....	50
5.7.3. Soumission aux autorités.....	51
5.7.4. Autres informations sur le matériel promotionnel .....	52



5.8.	Exigence locale pour approbation du matériel éducatif .....	52
5.9.	Exigence d'une autorisation locale de distribution en gros ( <i>Wholesale Distribution Authorisation</i> (WDA)) pour distribuer le produit .....	54
6.	Préparation d'un lancement commercial en Italie .....	57
6.1.	Représentativité locale obligatoire.....	57
6.1.1.	Représentativité locale .....	57
6.1.2.	Pharmacovigilance locale (PV).....	60
6.1.3.	Service scientifique.....	60
6.2.	Code National.....	61
6.3.	Blue box.....	63
6.4.	Sérialisation.....	65
6.5.	Enregistrement dans la base de données locale .....	68
6.6.	Notification locale de la date de lancement, le cas échéant .....	70
6.7.	Exigences en matière de matériel promotionnel .....	70
6.7.1.	Codes applicables.....	70
6.7.2.	Signature.....	71
6.7.3.	Soumission aux autorités.....	71
6.7.4.	Autres informations sur le matériel promotionnel .....	72
6.8.	Exigence locale pour approbation du matériel éducatif .....	73
6.9.	Exigence d'une autorisation locale de distribution en gros ( <i>Wholesale Distribution Authorisation</i> (WDA)) pour distribuer le produit .....	74
	Conclusion .....	75
	Bibliographie .....	76
	Annexes .....	84
	Annexe 1 .....	84
	Annexe 2 .....	85
	Annexe 3 .....	86
	Annexe 4 .....	87
	Annexe 5 .....	88
	<i>SERMENT DE GALIEN</i> .....	89

## Introduction

La réglementation pharmaceutique a pour fonction d'encadrer la mise sur le marché de thérapies sûres et efficaces. C'est pourquoi la réglementation pharmaceutique se doit d'évoluer avec les différents contextes sanitaires : de nouvelles maladies, de nouvelles thérapies, de nouveaux enjeux.

La mise sur le marché d'un médicament relève de nombreux aspects à la fois scientifiques, cliniques et réglementaires. Les autorités compétentes demandent aux laboratoires pharmaceutiques des preuves scientifiques irréfutables du bénéfice de leur médicament, ainsi qu'une analyse poussée de la gestion des risques associés à l'utilisation de ce produit de santé. Ces risques doivent être analysés et maîtrisés.

Il est donc formellement demandé aux industriels du médicament de fournir un dossier complet et scrupuleusement établi en vue d'une demande de mise sur le marché. En Union Européenne, (UE), il existe plusieurs procédures dites d'enregistrement d'un médicament. La procédure nationale (si cela ne concerne qu'un seul état membre), la procédure décentralisée (DCP), la procédure en reconnaissance mutuelle (MRP) et la procédure centralisée (CP).

Ces procédures concernent tous les états membres de l'UE (mais aussi l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège) et toutes les aires thérapeutiques. En oncologie, pour un nouveau médicament, il est obligatoire de demander une autorisation de mise sur le marché (AMM) par CP (1). Ceci est dans un but d'égalité à l'accès aux soins au sein de l'UE. A noter que les médicaments en oncologie ont souvent des mécanismes d'action complexes et sont propices à une certaine innovation.

En outre, le produit d'intérêt présenté dans cette thèse possède une désignation dite « orpheline » (OD). L'indication approuvée du médicament est donc une maladie rare, possédant un réel intérêt de santé publique pour les patients atteints. Nous en expliquerons sa réglementation particulière ainsi que ses enjeux.

La réglementation pédiatrique est aussi clé dans le lancement d'un produit, nous traiterons également ce point.

Bien qu'une CP auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), engendre une AMM pour tous les états membres de l'UE, il est nécessaire de tenir compte des requis locaux

(nationaux) qui sont obligatoires afin de préparer le lancement commercial du médicament dans chaque pays concerné.

En effet, tous les états membres ont une agence sanitaire compétente nationale, avec des requis réglementaires qui leur sont propres, mais aussi des étapes telles que le remboursement, les conditions de délivrance et de prescription, qui ne sont gérés qu'au niveau national. Ces étapes sont indispensables pour permettre l'accès au soin des patients.

Bien que l'UE ait pour objectif de rassembler les forces de 27 Etats Membres (avec le Liechtenstein, l'Islande et la Norvège), chaque pays possède son libre arbitre.

Cette thèse s'intéressera au requis de lancement d'un produit en oncologie, particulièrement dans 2 Etats Membres de l'UE : l'Allemagne et l'Italie.

## 1. Demande d'Autorisation de mise sur le marché (AMM)

En France, le principe de l'AMM, est prévu à l'article L.5121-8 du code de la santé publique:

«Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Union européenne en application du règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.» (2)

Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès des autorités un dossier de demande d'AMM qui sera évalué selon des critères scientifiques de :

- Qualité,
- Sécurité
- Efficacité

Qualité : Origine et nature des matières premières, procédés de synthèses et de fabrication, impuretés, stérilité, stabilité du produit fini, sécurité virale des produits biologiques etc...

Sécurité : Données expérimentales (pré-cliniques : génotoxicité, carcinogénicité, reprotoxicité etc...) et données cliniques (effets indésirables).

Efficacité : Basée sur les résultats des essais cliniques.

La délivrance d'une AMM est fondée sur l'examen de la balance bénéfice/risque du produit, et plus précisément sur l'examen de(s) :

1. La démonstration de son efficacité au regard :
  - a. Des indications visées, c'est-à-dire la (ou les) maladie(s) ciblées par le médicament ;
  - b. Du profil des patients auxquels il est destiné ;
  - c. De la posologie recommandée (dose, durée de traitement) ;
2. Les effets indésirables prévisibles liés à son utilisation et leur fréquence, recueillis au moment des essais non cliniques et cliniques ;
3. La qualité chimique, biologique ou microbiologique du médicament (substance active et produit fini) ainsi que la qualité des procédés de fabrication. (3)

Dans les pays de l'UE, il existe 4 procédures d'enregistrement permettant d'obtenir une AMM : 3 procédures européennes et 1 procédure nationale.

1) Au niveau européen :

- Procédure centralisée (CP) : la plus récente des procédures, elle répond à des critères d'éligibilité spécifiques. Elle concerne les médicaments destinés à tous les Etats membres. Une AMM unique est délivrée par la Commission européenne (EC) et est valable pour l'ensemble des Etats membres.

Pour certaines classes de médicaments, cette procédure est obligatoire : c'est le cas pour les médicaments de thérapie innovante, les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et ceux permettant de traiter certaines affections (virus de l'immunodéficience humaine (VIH), cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales) ainsi que pour les médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares.

- Procédure décentralisée (DCP) : elle s'applique pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans l'UE et qui sont destinés à au moins deux États membres. Dans ce cas, le futur titulaire d'AMM demande à un État membre d'agir en tant qu'État de référence (dans l'évaluation du dossier) parmi les États au sein desquels il souhaite obtenir une autorisation pour son médicament.

Un avis positif sur le dossier évalué sera émis, et chaque Etat membre de la procédure pourra alors octroyée une AMM nationale.

- Procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) : elle concerne les médicaments qui ont déjà obtenu une AMM dans l'un des Etats membres de l'UE selon une procédure nationale. Le laboratoire désigne les nouveaux pays dans lesquels il souhaite obtenir également une AMM. L'Etat référent, qui a octroyé l'AMM existante, pilote la procédure. Une fois l'avis positif émis, les AMM nationales seront ensuite délivrées par les autorités compétentes des Etats membres concernés.

## 2) Au niveau national :

- Procédure nationale : C'est la plus ancienne des procédures d'enregistrement. Une demande est déposée dans un seul pays de l'UE. Le dossier sera alors évalué et l'AMM sera octroyée par l'autorité compétente de l'état concerné et elle ne sera valable que dans cet Etat.

En France, l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) délivre donc les AMM pour les médicaments enregistrés selon la procédure nationale ainsi que pour les médicaments enregistrés par des procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle. (3)

## 1.1. La Procédure centralisée (CP)

Selon le Ministère des Solidarités et de la Santé en France : « La procédure centralisée est une procédure européenne d'octroi d'une seule et même autorisation de mise sur le marché à un titulaire (le plus souvent, un laboratoire pharmaceutique) pour un médicament qu'il peut alors commercialiser dans l'ensemble des états de l'Union européenne. C'est la Commission Européenne qui délivre cette autorisation. » (4)

La première condition pour prétendre à une procédure centralisée pour un futur titulaire est la suivante : le médicament ne doit pas déjà être enregistré dans un des pays de l'UE.

La finalité de cette évaluation est l'octroi d'une AMM valable dans tous les Etats Membres.

L'évaluation dite « centralisée » est effectuée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne du médicament (EMA). (5)

Le CHMP est composé de :

- 1 membre pour chacun des Etats appartenant à l'Espace Economique Européen (EEE)
- 1 suppléant pour chacun de ses membres
- 5 membres supplémentaires cooptés (experts en statistiques, pharmacoépidémiologie, médicaments biologiques, thérapies innovantes, qualité pharmaceutique ou bien encore pharmacocinétique)

Le CHMP choisit parmi ses membres, un rapporteur et un co-rapporteur, qui seront chargés d'évaluer le dossier d'AMM et de présenter un rapport d'évaluation sur ce dossier aux autres Etats Membres. (5)

Le principe est simple :

- 1 seule demande déposée à l'Agence européenne du médicament.
- 1 seule évaluation scientifique par le CHMP.
- 1 seule AMM octroyée par la CE, à la suite de l'avis du CHMP : un accès au marché communautaire unique.

- 1 seule et même information sur le produit : c'est-à-dire un même Résumé des Caractéristiques de Produit (RCP), même notice, même étiquetage pour tous les Etats Membres de l'UE. Ces documents seront bien évidemment traduits dans chacune des 24 langues.
- 1 seule et même nom commercial pour ce produit au sein de l'UE. (5)

La CP est obligatoire quand les médicaments concernés sont les suivants :

- Médicament dérivé des biotechnologies,
- Médicament innovant à usage vétérinaire,
- Médicament à usage humain contenant une nouvelle substance active et destiné au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires,
- Médicament désigné comme médicament orphelin. (5)

Mais il existe également un champ dit « optionnel » pour l'usage de la procédure centralisée, champ défini comme suit :

- Tous les autres médicaments contenant une nouvelle substance active,
- Médicament correspondant à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique,
- Médicament présentant un intérêt pour les patients ou pour la santé animale au niveau communautaire. (5)

Nous traitons dans cette thèse du lancement d'un produit indiqué en oncologie. La procédure centralisée était donc obligatoire ici.

Le déroulement de la CP est précisément défini. La procédure est prévue par le règlement (CE) n° 726/2004 du 31 mars 2004 (5) établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire. Ce règlement a aussi, et ce n'est pas négligeable, institué l'EMA. (5)

Ce fondement juridique a été complété par l'avis aux demandeurs « *Notice to Applicants* » Volume 2A « *Procedures for marketing authorisation* » et volume 2C « *Regulatory guidelines* ». (6)



Dans le principe général de la CP, le système d'évaluation est centralisé. Et ce système vise à coordonner les ressources scientifiques existantes des Etats Membres de l'UE.

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique demandeur dépose un dossier de demande d'AMM à l'EMA, une redevance de 296 500 euros (chiffre de juillet 2021) est due.

Ce chiffre peut être inférieur selon le statut du produit (par exemple s'il possède une désignation orpheline) ou encore le statut de la société (statut SME, *Small and Medium Enterprise*, Petites et Moyennes Entreprises)). Cette redevance change chaque année en fonction de l'inflation.

La moitié de cette somme revient à l'EMA. Les deux quarts restants reviennent respectivement au rapporteur et au co-rapporteur. (7)

## 1.2. Procédure centralisée : calendrier

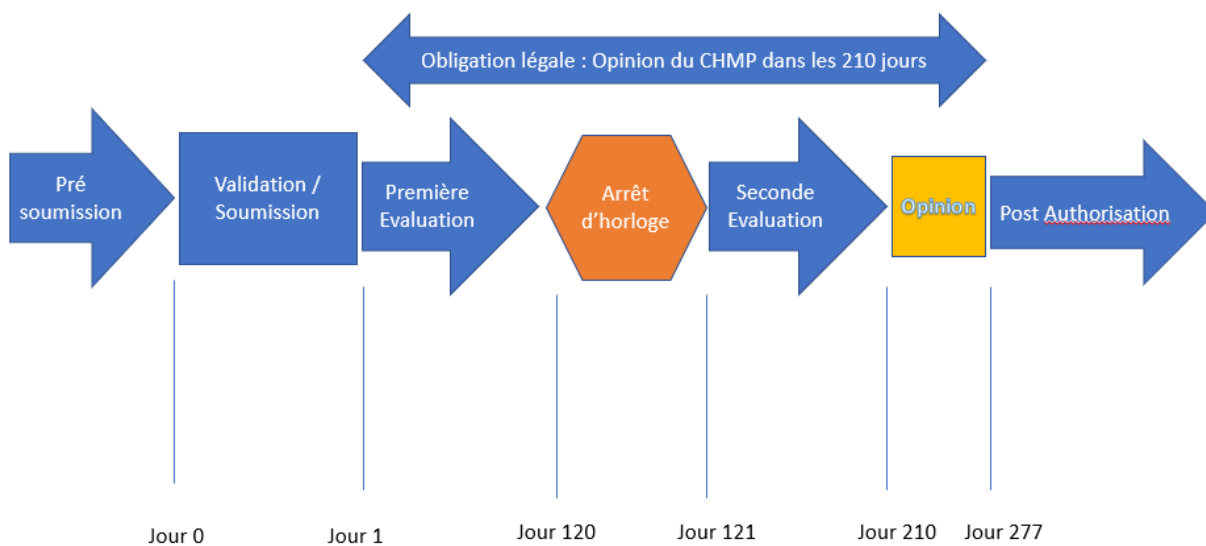


Figure 1 : Schéma du calendrier standard de la CP

L'évaluation de la demande d'AMM par CP, dure en tout 210 jours dits « actifs », soit environ une année, en tout.

Cette durée peut être arrêtée temporairement une ou deux fois par ce qui est communément appelé « le *clock-stop* » (arrêt d'horloge).

Ces pauses sont proposées dans le cas où le demandeur devrait répondre à des questions de l'agence. Le temps exact de cette pause dépend du temps dont le demandeur pense avoir besoin pour répondre aux questions de l'agence. Le demandeur devra se mettre d'accord avec le CHMP au préalable pour cela.

Notons qu'en général le premier *clock-stop* dure 3 mois et qu'une demande d'extension dument justifiée peut être accordée et étendue à 6 mois. S'il y a un second *clock stop*, il durera plutôt entre 1 et 3 mois. (8)

Les calendriers sont publiés sur le site de l'EMA en avance, aussi le titulaire peut anticiper le besoin de ressources si nécessaire pour les différentes étapes de la procédure.

Avant toute CP, le futur titulaire doit anticiper la procédure et doit suivre toutes les recommandations de la phase de de pré-soumission, qui a lieu au moins 6 mois avant la soumission elle-même.

## 2. La Désignation Orpheline (OD)

Selon le Ministère des solidarités et de la santé, « Un médicament est dit « orphelin » lorsqu'il est destiné au traitement de maladies rares. Afin que les patients souffrant d'affections rares bénéficient de la même qualité de traitement que les autres, l'UE a introduit une loi visant à inciter l'industrie pharmaceutique et les sociétés de biotechnologie à développer ce type de traitement ». (9)

Au sein de l'UE, 30 millions de personnes souffrent d'une maladie rare (prévalence inférieure à 5 sur 10 000). L'EMA joue un rôle clé dans l'accès au soin de ces patients : faciliter le développement, l'autorisation et la commercialisation de médicaments traitant ces maladies s'avèrent être un véritable objectif pour l'agence européenne. (10)

Les demandes de désignation orpheline (OD) sont évaluées par le Comité pour les médicaments orphelins (COMP) de l'EMA. Cette évaluation dure au maximum 90 jours à partir de la validation du dossier.

Selon l'EMA, les critères d'éligibilité d'un médicament à la désignation orpheline sont les suivants :

- Il doit être destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie potentiellement mortelle ou chroniquement débilitante ;
- La prévalence de la maladie dans l'UE ne doit pas dépasser 5 sur 10 000 ou il doit être peu probable que la commercialisation du médicament génère des rendements suffisants pour justifier l'investissement nécessaire à son développement ;
- Aucune méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de la maladie concernée ne peut être autorisée ou, si une telle méthode existe, le médicament doit présenter un avantage significatif pour les personnes touchées par la maladie. (11)

La stratégie des autorités réside également dans l'incitation des industriels du médicament à développer de telles thérapies. On parlera de mesures dites « incitatives ».

En effet, développer des thérapies à désignation orpheline coûte souvent très cher aux industriels. De plus, la prévalence très faible de ces pathologies dans la population, est un frein au retour sur investissement. (10)

De ce fait, l'UE propose les points suivants :

- Le laboratoire qui obtient une OD, peut profiter d'une assistance des experts de l'EMA pour rédiger le protocole qui servira de base aux études cliniques. Il s'agit ici d'une sorte de conseil scientifique spécifique aux thérapies OD.
- A l'exclusivité commerciale de 10 ans qui est donnée avec l'AMM, il est ajouté 2 ans d'exclusivité commerciale si le produit présente un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP).
- Une réduction voire une exonération des redevances à l'EMA (selon le cas). (10)

Le produit d'intérêt de cette thèse a bénéficié de la désignation orpheline.

### 3. La Réglementation Pédiatrique

Le règlement pédiatrique européen a pour but :

- De faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique,
- D'assurer un haut degré de qualité quant à la recherche, l'évaluation et l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique,
- D'améliorer la mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments chez l'enfant.

Ces objectifs doivent être atteints sans soumettre la population pédiatrique à des essais cliniques inutiles et sans retarder l'autorisation de médicaments destinés à d'autres tranches d'âge de la population. (12)

La réglementation pédiatrique a été mise en place initialement en 2007 au sein de l'UE. Cette réglementation a été une véritable révolution dans la prise en charge des enfants malades. (13)

Tout d'abord, il est important de rappeler ce qu'on appelle communément population pédiatrique.

Dans l'UE, il s'agit d'individus ayant un âge compris entre 0 et 17 ans. Différentes tranches d'âge sont précisément définies par la réglementation.

Au sein de l'Agence européenne, le comité en charge de l'évaluation de ces thérapies destinées aux maladies infantiles est le Comité Pédiatrique (PDCO).

Son principal rôle est de déterminer les études que les laboratoires doivent conduire auprès d'une population de patients pédiatriques. Cela fera partie de ce qu'on nomme le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP). (13)

Un rapport datant de 2017, faisant état des lieux de 10 années de réglementation pédiatrique, a été publié par l'agence. Ce rapport démontre que cette réglementation a été favorable à une augmentation conséquente des thérapies destinées aux enfants, et ce, dans de nombreuses aires thérapeutiques. Un plan d'action, à la suite de ce rapport a été mis en place par l'EMA et plus particulièrement par le PDCO. (14)

Tous les médicaments enregistrés en CP, sont tenus de présenter des résultats cliniques par le biais du PIP.

En effet, selon le règlement CE N° 1901/2006 :

« L'introduction du plan d'investigation pédiatrique dans le cadre juridique relatif aux médicaments à usage humain vise à assurer que le développement de médicaments potentiellement destinés à un usage pédiatrique devienne partie intégrante du développement de médicaments, en s'inscrivant dans le cadre du programme de développement de produits pour adultes. » (15)

Cependant, une dérogation ou *waiver* en anglais, à ce règlement est possible.

En effet, certaines maladies ne touchent pas la population pédiatrique. Dans ce cas, le demandeur de l'AMM n'est pas tenu de présenter des résultats cliniques pour tout ou une partie de la population pédiatrique.

L'obligation de soumettre un PIP est dérogée pour des médicaments ou des catégories de médicaments spécifiques qui :

- Sont susceptibles d'être inefficaces ou dangereux pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique ;
- Sont destinés à des affections qui ne se produisent que dans les populations adultes ;
- Ne représentent pas un bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques. (16)

Dans le cadre de cette thèse, le produit présenté est un produit indiqué en oncologie, plus précisément pour une indication qui ne correspond pas à une thérapie indiquée chez les enfants. Le produit a donc bénéficié d'une dérogation à l'obligation d'études cliniques pour la population pédiatrique. (17)

Il existe différentes classes médicamenteuses, et pathologies qui peuvent bénéficier de ce type de dérogation à la réglementation pédiatrique. (Voir tableau ci-dessous).

<b>Classification des médicaments</b>	<b>Pathologies</b>
Modulateur des récepteurs aux androgènes, modulateur des récepteurs des œstrogènes, des hormones de croissance et des hormones sexuelles ainsi que de leurs facteurs de libération ou d'inhibition, et des médicaments modulateurs des hormones et du métabolisme sexuels	Tumeurs malignes du sein, prostate maligne néoplasmes et néoplasmes malins neuroendocriniens
Médicaments taxoïdes de première génération	Tumeurs malignes du sein, gynécologiques néoplasmes malins épithéliaux, prostate néoplasmes malins, malins intestinaux néoplasmes, néoplasmes malins pancréatiques, néoplasmes malins épithéliaux de la tête et du cou ainsi que des tumeurs malignes pulmonaires
Médicaments ecteinascidin	Néoplasmes malins épithéliaux gynécologiques
Her- / médicaments anticorps anticorps anti-récepteurs du facteur de croissance épidermique	Tumeurs malignes du sein, intestinales néoplasmes malins et tête et néoplasmes malins épithéliaux du cou
Médicaments inhibiteurs de thymidylate synthase	Tumeurs malignes intestinales et néoplasmes malins pulmonaires
Médicaments à base d'alcaloïdes du colchique (colchicine et ses dérivés)	Goutte primaire
Médicaments antagonistes des androgènes	Hyperplasie bénigne de la prostate
Médicaments contenant des analogues de la pyrimidine et de la pyrimidine	Tumeurs malignes du sein, tumeurs malignes intestinales néoplasmes, tumeurs malignes pulmonaires, néoplasmes malins pancréatiques, tête et cou, néoplasmes malins épithéliaux, néoplasmes malins de la peau et kératose actinique.
Médicaments contenant du platine de première et de deuxième génération	Tumeurs malignes des voies urinaires, tête et néoplasmes malins épithéliaux du cou et poumon néoplasmes malins
Médicaments alkylants-méthylants	Tumeurs malignes de la peau
Médicaments inhibiteurs de la ribonucléotide réductase-bêta-2	Néoplasmes myéloprolifératifs
Principalement des médicaments alkylants	Néoplasmes myéloprolifératifs et B, T matures et néoplasmes des cellules NK

<b>Classification des médicaments</b>	<b>Pathologies</b>
Médicaments photosensibilisants	Tumeurs malignes épithéliales de la tête et du cou
Médicaments activant les récepteurs X rétinoïques	Néoplasmes matures des cellules B, T et NK
Médicaments immunomodulateurs à base de cytokines	Néoplasmes malins neuroendocriniens, peau néoplasmes malins, myéloprolifératifs néoplasmes et néoplasmes matures des cellules B, T et NK
Modulateurs PPAR-gamma activés par les proliférateurs de peroxyosomes, y compris les modulateurs PPAR doubles et multiples (par exemple, thiazolidinediones, glitazars, triple modulateurs)	Diabète sucré de type II
Toutes les classes de médicaments	Ostéoarthrose primaire et secondaire
Toutes les classes de médicaments	Syndrome amnésique organique (à l'exclusion du syndrome amnésique causé par l'alcool et d'autres substances psychoactives)
Toutes les classes de médicaments	Dégénérescence maculaire liée à l'âge et œdème maculaire diabétique
Toutes les classes de médicaments	Symptômes climateriques associés à diminution des niveaux d'œstrogènes, comme cela se produit à la ménopause
Toutes les classes de médicaments	Maladie d'Alzheimer
Toutes les classes de médicaments	Dysfonction érectile
Toutes les classes de médicaments	Maladie pulmonaire obstructive chronique (à l'exclusion des maladies pulmonaires chroniques associées à une limitation du débit d'air à long terme, comme asthme, dysplasie bronchopulmonaire, primaire dyskinésie des cils, liée à une maladie pulmonaire obstructive à la maladie du greffon contre l'hôte après Transplantation [de moelle osseuse])
Toutes les classes de médicaments	Néoplasie intraépithéliale vulvaire

Tableau 1 : Liste de classe de médicaments pouvant déroger à la réglementation pédiatrique (16)



## 4. Information Générale d'un lancement (commune à tous les états membres de l'UE)

### 4.1. Blue box

La « *Blue box* » ou « boîte bleue » est théoriquement une zone encadrée en bleu incluse dans l'étiquetage extérieur, visant à contenir des informations spécifiques à chaque État membre de l'UE. Elle est décrite au tiret 3 de la « Ligne directrice relative à l'information sur l'emballage des médicaments à usage humain autorisés par l'Union Européenne ». (1)

Les informations spécifiques d'un État membre doivent figurer dans une seule zone encadrée pour figurer sur un côté de l'emballage.

Chaque *Blue box* ne doit être présentée que dans la ou les langues officielles de l'État membre concerné et doit indiquer le nom de cet État membre.

L'emplacement de la *Blue box* sur l'emballage est idéalement le même pour tous les États membres. (18) (19)

Lorsqu'un emballage est destiné à la commercialisation du produit dans plusieurs États membres, cet encadré doit contenir les informations pertinentes pour chaque État membre. Dans ce cas, les informations pour chaque État membre concerné, doivent être séparées par une ligne fine. (18)

### 4.2. Sérialisation

La sérialisation fait référence à la mise en œuvre d'un système complet, qui permet de suivre et de tracer les médicaments sur ordonnance tout au long de la chaîne d'approvisionnement. L'objectif de cette réglementation est de réduire la contrefaçon des médicaments. (20)

Dans l'UE, la sérialisation est régie par le Règlement (UE) 2016/161 du 2 octobre 2015 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil établissant les modalités d'application des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain. (21)

Ce règlement est entré en vigueur le 9 février 2019.

La sérialisation consiste en deux mesures de sécurité appliquées sur l’emballage du produit pharmaceutique :

- Identificateur unique (UI)
  - Code alphanumérique permettant l’identification et l’authentification des packs individuels.
  
- Dispositif anti-falsification (ATD)
  - Dispositif permettant de vérifier si un paquet a été ouvert/altéré. (20)

Ceci est applicable aux produits soumis à prescription, en dehors de ceux mentionnés dans l’Annexe 1 du règlement, dans tous les pays de l’UE, à l’exception de la Grèce et de l’Italie où il existe une exemption jusqu’en 2025, car d’autres exigences locales sont déjà en place. (21)

L’interface utilisateur est construite conformément à l’exigence de codage. (22)

Cette interface d’utilisateur peut être basée sur le GTIN (*Global Trade Item Number*) ou le NTIN (*National Trade Item Number*).

Les NTIN sont des codes nationaux qui sont obtenus au niveau strictement local. Le NTIN peut être incorporé dans l’interface utilisateur ou non.

Les Etats Membres qui n’utilisent pas le NTIN, utilisent le GTIN émis par un organisme appelé GS1.

Le système national de vérification des médicaments (NMVS) fait partie du système européen de vérification des médicaments (EMVS) qui est lui-même composé d’une plaque tournante centrale européenne et de systèmes nationaux connectés, un pour chaque état membre.

L’objectif principal de ces systèmes nationaux est de servir de plates-formes de vérification pour les pharmacies, les grossistes ou encore les autres intermédiaires existants dans les états membres, pour vérifier l’authenticité d’un produit pharmaceutique. (23)

Toutes les données nécessaires à l’exécution de cette transaction et d’autres transactions pertinentes sont stockées dans les systèmes nationaux respectifs.

L'objectif principal de la plateforme européenne est de servir de passerelle pour la transmission des données des fabricants et des distributeurs parallèles aux systèmes nationaux. Les données sont interconnectées de manière à assurer plus de traçage des mouvements des produits de santé au sein de l'UE.

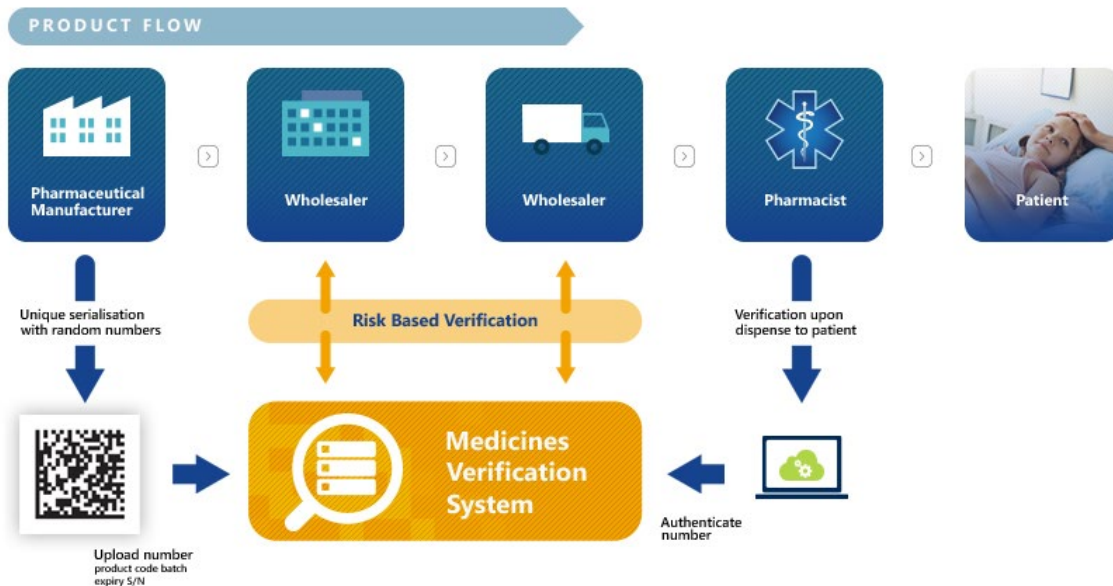


Figure 2 : Flux du Produit : « Système de Vérification des Médicaments »

Il y a un NMVS par Etat Membre de l'UE. Chaque titulaire d'AMM doit conclure un contrat avec l'Organisation européenne de vérification des médicaments (EMVO) et chaque NMVS pour être autorisé à commercialiser un produit sur les marchés de l'UE concernés.

En règle générale, les sites web de l'organisation nationale de vérification des médicaments (NMVO) sont uniquement dans la langue locale et tous les formulaires / documents doivent être remplis dans la langue locale.

L'enregistrement dans l'EMVO et dans le(s) NMVO requièrent des informations concernant le titulaire d'AMM telles que la preuve d'établissement, un point de contact, des données financières etc...

Un contrat doit être signé également par les deux parties.

Les titulaires d'AMM financent le système EMVS, ce qui signifie qu'ils financent la plateforme de données de l'UE et, par conséquent, paient des frais d'intégration uniques à l'EMVO.

De plus, les titulaires d'AMM doivent aussi établir un contrat avec le ou les NMVO concernés et payer une redevance annuelle à chaque NMVS. On peut donc dire qu'ils financent également les NMVS.

### 4.3. Service scientifique – Conformément à l'article 98 de la directive 2001/83/CE

Un service scientifique est une exigence en rapport avec la promotion et la publicité des médicaments (basée sur la directive 2001/83 de l'UE. (20) Le service scientifique est responsable de la conformité de l'information médicale, promue auprès des professionnels de la santé.

En fonction des requis locaux, un représentant local supplémentaire peut être nommé et notifié à l'autorité locale compétente.

### 4.4. Matériel promotionnel

La promotion des médicaments est réglementée par différents codes et réglementations dans le monde entier. Un cadre réglementaire mondial est établi par la Fédération internationale des fabricants et associations pharmaceutiques (IFPMA) qui a publié un *Code of Practice* (Code de Pratique) en 2019. (24)

Ce code de l'IFPMA comprend des normes pour la promotion éthique des produits pharmaceutiques auprès des professionnels de la santé, et aide à s'assurer que les interactions des sociétés membres avec les professionnels de la santé et d'autres parties prenantes, telles que les établissements médicaux et les organisations de patients, sont appropriées et perçues comme telles. (24)

La définition de la « promotion » des médicaments donnée dans le code de pratique de l'IFPMA, à la section 1.2, est la suivante : « promotion désigne toute activité entreprise, organisée ou parrainée par une société membre qui est dirigée vers les professionnels de la santé pour promouvoir la prescription, la recommandation, la fourniture, l'administration ou la

consommation de son ou ses produits pharmaceutiques par tous les moyens de communication, y compris Internet ». (24)

La Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques (EFPIA) a elle aussi publié un Code de pratique en 2019, qui constitue une référence de recommandations pour la promotion des médicaments auprès des professionnels de la santé, au sein de l'UE. (25)

La directive européenne 2001/83/CE établit le cadre réglementaire avec des articles dédiés aux activités de promotion et de publicité des médicaments. (20)

Chaque état membre a transposé la directive européenne dans sa réglementation locale, avec certaines adaptations locales. Par conséquent, il existe des spécificités nationales à prendre en compte dans chaque état membre de l'UE, même dans le cadre d'une procédure globale européenne, comme la procédure centralisée. (20)

Dans cette directive, au chapitre VIII « publicité », une définition de la promotion des médicaments est incluse :

« la publicité pour les médicaments comprend toute forme d'information porte-à-porte, d'activité de démarchage ou d'incitation visant à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de médicaments; il comprend notamment:

- La publicité des médicaments auprès du grand public,
- La publicité des médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire ou à les fournir,
- Les visites de représentants médicaux aux personnes habilitées à prescrire des médicaments,
- La fourniture d'échantillons,
- La fourniture d'incitations à prescrire ou à fournir des médicaments par le don, l'offre ou la promesse de tout avantage ou bonus, en argent ou en nature, sauf lorsque leur valeur intrinsèque est minime,
- Le parrainage de réunions promotionnelles auxquelles assistent des personnes habilitées à prescrire ou à fournir des médicaments,

- Le parrainage de congrès scientifiques auxquels assistent des personnes habilitées à prescrire ou à fournir des médicaments, et notamment le paiement de leurs frais de voyage et d'hébergement. » (20)

Les principales règles sont énumérées ci-après avec l'article pertinent de la directive mentionné après chaque caractéristique entre parenthèses :

- Doit être conforme au RCP (article 87).
- Encourage l'utilisation rationnelle en présentant le médicament de manière objective et sans exagérer ses propriétés (article 87).
- Ne doit pas être trompeur (article 87).
- Contient des informations essentielles compatibles avec le RCP, indique la classification d'approvisionnement du médicament et la date à laquelle il a été établi ou révisé pour la dernière fois (articles 91 et 92).
- Les informations doivent être exactes, à jour, vérifiables, suffisamment complètes pour permettre au destinataire de se faire sa propre opinion sur la valeur thérapeutique du médicament (article 92).
- Les citations et tableaux ou illustrations de revues médicales doivent être fidèlement reproduits et les sources indiquées (article 92).
- Les médicaments disponibles uniquement sur prescription médicale ne peuvent pas être promus auprès du grand public (article 88). (20)

## 5. Préparation d'un lancement commercial en Allemagne

En Allemagne, l'agence nationale de santé est la BfArM (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*). Néanmoins, l'organisme fédéral d'Allemagne en charge de la réglementation et de la recherche pour les vaccins et la biomédecine est l'Institut Paul Ehrlich (PEI). (26)

Le produit indiqué en oncologie, présenté dans cette thèse est un médicament dit biologique. Il rentre donc dans le panel de responsabilités du PEI. (27)

### 5.1. Représentativité locale obligatoire

#### 5.1.1. Représentativité locale – *Information officer* (IO)

Selon la loi allemande sur les médicaments « *Arzneimittelgesetz* » AMG, la nomination d'un agent d'information (ou *Information Officer, IO*) appelé « *Informationbeauftragter* » est requise. (28)

L'*Informationbeauftragter* est responsable du matériel promotionnel et de l'étiquetage des produits de santé que le titulaire d'AMM commercialise sur le marché allemand, comme décrit dans la loi allemande sur les médicaments §74a. (28)

Définition de L'*Informationbeauftragter* ou *Information Officer* selon AMG, article §74a

- 1) Toute personne (personne morale ou légale) qui, en tant qu'entrepreneur pharmaceutique, met sur le marché des médicaments au sens de la section 2, sous-section 1 ou de la sous-section 2, chiffre 1, doit nommer une personne ayant les connaissances spécialisées et la fiabilité nécessaires à l'exécution de ses activités de manière responsable, de fournir les informations scientifiques sur les médicaments (cette personne sera nommée *Information Officer*).

Le responsable de l'information est notamment chargé de veiller au respect de l'interdiction énoncée à la section 8, sous-section 1, chiffre 2, et de veiller à ce que l'étiquetage, les notices, les informations d'experts et les publicités correspondent au contenu de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement ou, dans la mesure où le médicament est exempté de la nécessité d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un enregistrement, avec le contenu des ordonnances régissant

l'exemption des autorisations de mise sur le marché ou des enregistrements en vertu de l'article 36 ou de l'article 39, sous-section 3. La phrase 1 ne s'applique pas aux personnes qui, conformément à l'article 13, paragraphe 2, phrase 1, chiffres 1, 2, 3 ou 5, n'ont pas besoin d'une autorisation de fabrication. Les personnes autres que celles visées à la phrase 1 ne sont pas autorisées à exercer les fonctions d'agent d'information.

- 2) *Information Officer* (IO) peut être aussi nommé *Stufenplanbeauftragter* (responsable de la Pharmacovigilance locale).
- 3) Le titulaire de l'AMM informe l'autorité compétente de l'identité de l'IO et notifie tout changement au préalable. En cas de changement imprévu pour cette personne responsable, une notification doit être transférée immédiatement à l'autorité compétente.

Dans tous les cas, la nomination de cet IO est obligatoire pour tous les laboratoires pharmaceutiques / titulaires d'AMM ayant ou souhaitant avoir des activités pharmaceutiques et commerciales en Allemagne. (28)

L'IO est (comme le *Stufenplanbeauftragter* et le *Großhandelsbeauftragter* selon § 52 de l'AMG) personnellement et légalement responsable des produits sur le marché : il/elle doit s'assurer de toutes les missions d'informations scientifiques entourant son ou ses produits pharmaceutiques. (28)

Aussi, l'IO peut faire l'objet d'un examen minutieux lors des inspections de l'autorité. Cela se produit rarement lorsque l'entrepreneur pharmaceutique ne réside pas en Allemagne.

Selon le lieu où est localisée la société pharmaceutique, les informations doivent être notifiées ou non à l'autorité régionale compétente. Cette activité peut être sous-traitée à un tiers.

Néanmoins, si le laboratoire envisage de créer une filiale de son laboratoire pharmaceutique en Allemagne, le processus complet de notification d'un IO est le suivant :

Habituellement, le processus commence par un appel du laboratoire à l'autorité compétente régionale. Il est conseillé aux laboratoires de vérifier au préalable le site internet de l'autorité compétente régionale en question : dans le but de clarifier en amont quels documents doivent



être envoyés à l'autorité régionale allemande. L'idéal est d'effectuer ce point environ 6 mois avant le lancement d'un produit de santé, et au maximum 1 mois avant.

Avant de contacter l'autorité compétente allemande concernée, le laboratoire est tenu d'obtenir des renseignements sur le « type de personne » qui doit remplir le poste d'IO.

Au minimum, l'autorité compétente régionale demandera de soumettre les documents suivants :

- Un certificat de clairance de grade zéro (datant de moins de 6 mois) de cette personne / IO à venir, qui sera directement envoyé à l'autorité.

Ce certificat de grade zéro est une preuve d'un casier judiciaire vierge. Le demandeur, par exemple, l'IO devra se rendre au bureau d'enregistrement de la ville où il / elle vit (en allemand « *Einwohnermeldeamt* ») pour demander au bureau de délivrer ce certificat – ce service coûte environ 13€.

Le responsable de l'information peut résider en dehors de l'Allemagne, mais doit parler couramment l'allemand. Pour obtenir un équivalent du certificat de clairance de grade zéro, il est possible de contacter les autorités locales.

- Le Curriculum Vitae de la personne (montrant au moins deux ans d'expérience professionnelle),
- Une preuve de l'admissibilité du futur IO (p. ex., certificats, lettres d'approbation ou autres informations appropriées – cela dépend de la profession de la personne concernée).

Un pharmacien sera facilement accepté et enverra simplement une copie de son diplôme ; un biologiste devra envoyer des détails sur son admissibilité.

- Une déclaration signée par le candidat IO, qu'aucune procédure pénale n'est en cours contre elle/lui,
- Une lettre de nomination signée par le représentant du laboratoire pharmaceutique et le candidat IO,
- Dans le cas où le candidat IO n'est pas directement employé par le laboratoire pharmaceutique, un document détaillant les responsabilités au sein de l'entreprise peut également être nécessaire. (28)

Dès que l'autorité compétente régionale accepte les données soumises, le demandeur sera principalement informé que le nouvel IO est nommé.

En termes de calendrier, aucune précision ne peut pas être donnée en détail par les autorités compétentes, mais généralement la notification doit être reçue dans un délai de 1 mois.

### 5.1.2. Pharmacovigilance (PV) locale – *Stufenplanbeauftragter*

Selon la loi allemande, un représentant local et personnellement responsable "*Stufenplanbeauftragter*" de la PV est obligatoire. (28)

L'information de cette nomination doit être communiquée au BfArM par courrier électronique à l'aide d'un formulaire spécifique présenté à l'annexe 1.

En outre, et dans le cas où la société pharmaceutique est basée en Allemagne, l'autorité régionale compétente doit aussi être informée de qui est le *Stufenplanbeauftragter*. (28)

La notification aux autorités compétentes doit être faite au plus tard à la date du lancement, idéalement dans l'année précédant le lancement.

Théoriquement, il suffit de nommer la personne qualifiée pour la pharmacovigilance en UE (EU QPPV) car il y a un chevauchement presque complet en termes de responsabilités de ces deux personnes.

Néanmoins, l'agence allemande préfère avoir un contact local en cas de problèmes de sécurité.

### 5.1.3. Service scientifique

Parfois, les affaires médicales sont également incluses dans les services scientifiques. Il faut s'assurer que les demandes d'informations médicales et les services scientifiques pour les professionnels de la santé et les consommateurs soient fournis. Il peut s'agir d'un département interne (en général, le département des affaires médicales du laboratoire). Cela peut être aussi effectué par une société externe, par exemple via un centre d'appels.

Par exemple, pour la « *Taxe Lauer* », il est nécessaire de fournir les coordonnées en cas de demandes d'informations médicales.

Lauer-Taxe est une sorte de base de données utilisée par les pharmacies et certains médecins. En cas de questions, ces professionnels de la santé souhaitent obtenir un numéro de téléphone du laboratoire qu'ils peuvent appeler.

De préférence, le service doit être en allemand et non un centre d'appel en langue anglaise par exemple.

## 5.2. Code national

Pour obtenir le code national, plusieurs étapes préliminaires doivent être suivies et sont décrites ci-dessous.

Pour demander un PZN (« *Pharma-Zentral-Nummer* - Numéro Central Pharma », il faut d'abord obtenir :

- Le PNR (« *Pharmazeutischer Unternehmensnummer* » – Numéro de société pharmaceutique)
- L'ENR (« *Eingangsnummer beim BfArM* » – Numéro de soumission BfArM).

Les exigences relatives à l'obtention du PNR sont les suivantes :

- Un extrait du registre du commerce
- Une lettre officielle doit être envoyée à [AMIS-PU@bfarm.de](mailto:AMIS-PU@bfarm.de) avec l'objet « *Beantragung einer neuen PNR* ».

Une fois le PNR obtenu, l'ENR peut être ensuite demandé à l'agence sanitaire allemande, le BfArM.

Voici le détail des informations nécessaires pour l'application du numéro ENR :

- Le nom du médicament
- La forme pharmaceutique et la posologie
- Le PNR
- Le cas échéant numéro européen d'AMM, si disponible
- Coordonnées du contact du titulaire de d'AMM (adresse e-mail, numéro de téléphone, adresse).

L'envoi doit être effectué à l'adresse email suivante : [antragseingang@bfarm.de](mailto:antragseingang@bfarm.de)

Les demandes d'ENR et PNR prennent respectivement environ 1 à 3 jours ouvrables.

Il n'y a aucune redevance pour cette démarche.

Une fois que l'ENR et le PNR sont en place, la demande PZN peut être préparée.

Le numéro PZN est délivré de manière centralisée par *l'Informationsstelle für Arzneispezialitäten* (IFA GmbH), qui est le registre de tous les médicaments vendus en pharmacie en Allemagne. (29)

Pour demander un PZN, le laboratoire pharmaceutique doit avoir un contrat valide avec IFA GmbH et un identifiant client.

Un délai de 2 à 3 semaines est à prévoir, en vue d'obtenir le contrat avec l'IFA. Ce contrat nécessite une signature à l'encre pour les deux parties.

Ensuite, il y a deux étapes principales :

- 1) Tout d'abord, l'obtention du numéro PZN,
- 2) Puis la publication de ce PZN (Voir section 3.6 Notification locale de la date de lancement).

Pour obtenir le PZN, des formulaires sont à remplir et à signer par le représentant du laboratoire pharmaceutique.

Trois options s'offrent ici au laboratoire demandeur (voir les formulaires de l'Annexe 2), les voici :

- Le PZN est reçu et le laboratoire a fait le choix de publier les données concernant son produit, à une date ultérieure : Formulaire A (Formulaire de pré-allocation du numéro PZN), Formulaire D (coordonnées du laboratoire) accompagnés d'une lettre de motivation et d'un contrat signé.
- Le PZN est obtenu, la notification à l'IFA GmbH est effectuée au même moment. Le laboratoire choisit de publier les informations sur son produit à une date ultérieure avec un contrat signé, le formulaire A (pré-allocation PZN) à côté d'une feuille de couverture, le formulaire D (coordonnées du laboratoire) et le formulaire B1 (première publication du médicament) et / ou le formulaire B2 (première publication d'autres produits).
- La publication des données sur le produit est possible aussi, après la pré-attribution du PZN : il faudra remplir le formulaire B1 (première publication de médicaments) et/ou le formulaire B2 (première publication d'autres produits)

Le PZN est publié deux fois par mois, selon un calendrier précis, qui est publié et qui est disponible ici <https://www.ifaffm.de/de/ifa-fuer-anbieter/ifa-redaktionskalender>. (29)

En Allemagne, aucune commercialisation ne peut commencer sans la publication de l'IFA.

En cas de pré-allocation PZN, le numéro PZN sera valable 2 ans avant la publication. La demande de PZN peut donc être faite à tout moment, même en amont de la procédure d'enregistrement.

Si aucune publication n'est effectuée dans les 2 ans, le numéro PZN sera alloué à un autre produit.

L'obtention du numéro PZN prendra de 1 à 3 jours.

Les exigences sont les suivantes :

- Formulaires à remplir et à soumettre par mail (Annexe 2)
- Lettre d'autorisation pour le représentant local,
- Licence de vente de grossiste ou autorisation de fabrication : en tant que grossiste, une licence de vente en gros, en tant que titulaire d'une autorisation de mise sur le marché / entrepreneur pharmaceutique, une autorisation de fabrication.
- Preuve d'établissement
- Approbation de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : peut être fournie à l'étape 2 (publication PZN)
- Code ENR et PNR requis (voir ci-dessus)
- Le résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) : Une version modifiée peut être soumise, mais la version finale approuvée devra être ensuite envoyée dès qu'elle sera disponible.

Lors du lancement, toutes les données finales et approuvées doivent être en accord avec les informations fournies à l'IFA GmbH, sinon elles ne seront pas publiées. (29)

La cotisation annuelle est d'environ 50 €. Il faudra ensuite compter 3 € par numéro PZN.

### 5.3. Blue box

La *Blue box* peut être finalisée après l'obtention de la décision de la Commission européenne (CE). Néanmoins, il est fortement recommandé au laboratoire pharmaceutique d'avoir rédigé une ébauche de *Blue box*. (19)

Par exemple, le PZN doit être inscrit dans la *Blue box* mais n'est souvent demandé qu'après l'octroi de l'AMM, ou au moment de l'obtention de la CHMP positive opinion. (19)

En Allemagne, la *Blue box* doit contenir :

- Les conditions de remboursement : c'est-à-dire le PZN.
- Le statut juridique du produit : dans le cas de médicaments soumis à prescription médicale :« *Verschreibungspflichtig* ».
- Eventuellement le représentant local (selon le souhait du titulaire de l'AMM concernée)
- Le tout dans la langue officielle à savoir en Allemand. (19)

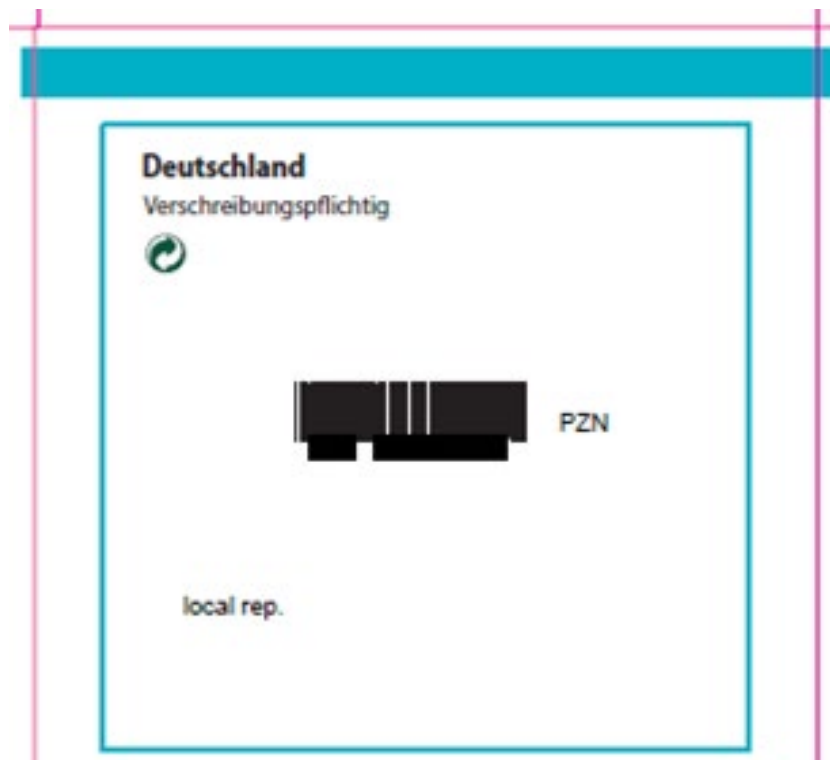


Figure 3 : Exemple de *Blue box* allemande.

A la différence d'autres pays, il n'y a pas de processus particulier de validation impliquant une autorité quelconque.

Cependant, il est important que le service des affaires réglementaires et l'IO gère et valide l'étiquetage incluant la *Blue box*, une erreur dans cette dernière peut être une raison de rappel de lots par exemple.

La rédaction d'une *Blue box* n'est sûrement pas un point à négliger pour un laboratoire.

## 5.4. Exigences de sérialisation

L'organisation nationale de vérification des médicaments (NMVO) allemand s'appelle ACS Pharma Protect.

Tout laboratoire ayant des produits pharmaceutiques sur prescriptions, destinés au marché allemand, doit être en cohérence avec les dispositifs de sécurité allemand, conformément au règlement délégué 2016/161 de la commission. (21)

Cette commission devra avoir accès à la base de données pour les sociétés pharmaceutiques (ACS). Le processus d'intégration à cette base de données implique une vérification de l'éligibilité. (30)

Les entreprises devront soumettre le numéro PZN de leur produit.

Par conséquent, le laboratoire pharmaceutique aura d'abord besoin du PNR, puis conclura le contrat avec IFA. Ce n'est qu'alors que le laboratoire pharmaceutique pourra établir un contrat avec ACS. La base de données ACS s'appuie sur la base de données IFA et en extrait des données sur les produits pharmaceutiques. Toutes ces informations sont interconnectées et surtout inter dépendantes les unes des autres.

Le contrat avec ACS requiert également le documents suivants :

- Un extrait récent du registre du commerce, pour le laboratoire en question,
- Les maquettes d'emballages secondaires et de notices
- La confirmation de commande IFA pour PZN,
- Le numéro PNR. (30)

Le contrat avec ACS est basé sur un modèle standard (voir annexe 3) et n'est pas négociable. La conclusion du contrat s'accompagne d'une redevance initiale pour la mise en place du système de 30 000 € (redevance 2021) et d'une redevance annuelle avec des composants flexibles en fonction du chiffre d'affaires de l'entreprise et du nombre de colis à vérifier commercialisés en Allemagne. Le montant minimum à payer (nombre de colis inférieurs à 10 000 et chiffre d'affaires inférieur à 100 000 €) par an est de 3 500 € (redevance 2021).

Le contrat devra être en place au moment de la mise sur le marché des produits sérialisés et pourra être conclu bien avant ce point, car il convient de noter que la fonctionnalité du système doit toujours être testée au préalable du lancement du produit.



En parallèle, le titulaire d'AMM doit également être enregistré dans l'organisme européen de vérification des médicaments (EMVO).

## 5.5. Enregistrement dans la base de données locale

En Allemagne, il n'est pas obligatoire, mais fortement recommandé d'enregistrer ledit produit pharmaceutique au sein de bases de données locales.

La décision de la CE est nécessaire pour obtenir de tels enregistrements.

- La *Rote Liste* (Liste Rouge)

Il s'agit du recueil médical le plus diffusé en Allemagne.

L'inscription dans la *Rote Liste* est optionnelle et doit être adaptée à la stratégie marketing du laboratoire. (31)

Des délais éditoriaux s'appliquent pour la publication dans les numéros respectifs (versions en ligne et/ou versions papiers). Il existe une application pour iOS et Android pour cette *Rote Liste*. La version en ligne et l'application sont mises à jour 4 fois par an. La date limite pour la version papier est généralement fin octobre de chaque année.

Il y a une redevance annuelle pour la publication (papier et numérique) dans la *Rote Liste*. En 2020, la redevance était de 350 €.

Cela implique du traitement des informations sur le titulaire d'AMM, les données sur le produit telles que le nom, la dénomination commune internationale, l'indication, la substance active, les excipients, le prix, le numéro PZN, etc.) ainsi que des extraits du RCP et de la notice patient.

Les conditions requises pour l'enregistrement de la base de données sont les suivantes :

- Contrat avec la *Rote Liste* (peut être préparé en amont)
- Documents :
  - Ébauche de document d'entrée du produit dans la *Rote Liste* fournie par le titulaire de l'AMM du produit,
  - Maquette préparée par la *Rote Liste*,
  - Vérification et publication de la maquette par le titulaire d'AMM (31)

Le document sera publié à l'identique en version papier ainsi que sur le portail en ligne. La version finale de ce document doit être approuvée par l'IO du titulaire d'AMM.

- Le *FachinfoService* (32)

*Fachinfoservice* est un service en ligne qui fournit le RCP le plus récent (tel que fourni par le titulaire d'AMM) aux médecins et aux pharmaciens allemands. (32)

Comme la *Rote Liste*, *Fachinfoservice* est un service de *Rote Liste Service GmbH* basé à Francfort-sur-le-Main.

*Fachinfoservice* fournit un lien vers la *Rote Liste* afin que les médecins puissent avoir accès à des produits similaires à celui qu'ils recherchent initialement. (32)

Tout comme la *Rote Liste*, *Fachinfoservice* n'est pas un service obligatoire mais fortement recommandé en Allemagne.

Les entrées de nouveaux produits de santé et les mises à jour de produits peuvent être soumises quotidiennement et de façon continue à ce service. Il faut compter environ 5 jours avant la publication d'un nouveau produit ou d'une mise à jour quelconque.

Les frais de publication dans *Fachinfoservice* sont fixés dans une liste de prix. (32)

Les conditions requises pour l'enregistrement dans cette base de données sont les suivantes :

- Maquette préparée par *Rote Liste*
- Envoi de la fiche information produit sous forme de document Word
- Vérification et publication de la maquette par le titulaire d'AMM

Il est d'usage dans l'industrie pharmaceutique de suivre un modèle standardisé (typographie à trois colonnes) pour le RCP. Une maquette peut être préparée indépendamment de la *Rote Liste*. Il n'est pas obligatoire de le publier via la *Rote Liste* pour publier dans *Fachinfoservice*. (31)  
(32)

En outre, les hôpitaux et les professionnels de la santé en général s'appuient généralement sur la version électronique de ces bases de données, pour trouver des informations sur les thérapies disponibles. Il existe d'autres recueils spécialisés, sites internet, applications ou registres disponibles dans lesquels il pourrait être utile d'être répertorié.

*RoteListe* et *Fachinfoservice* sont les deux bases de données majeures en Allemagne, mais il en existe d'autres.

## 5.6. Notification locale de la date de lancement

La notification locale de la date de lancement du produit correspond à l'étape 2 de l'obtention du numéro PZN, c'est à dire la notification à l'IFA. Cette notification est généralement faite environ 3 semaines avant le lancement. (29)

Le calendrier IFA est disponible sur ce lien : <https://www.ifaffm.de/de/ifa-fuer-anbieter/ifa-redaktionskalender>

L'Agence allemande (BfArM) sera informée du lancement indirectement via la demande d'un ENR/PNR à l'IFA, aucune information active de la part du titulaire d'AMM pour une procédure centralisée, n'est requise.

## 5.7. Exigences en matière de matériel promotionnel

### 5.7.1. Codes applicables

En Allemagne, la promotion des médicaments est régie par les législations nationales :

- Loi sur la publicité dans le secteur de la santé (*Heilmittelwerbegesetz – HWG*). (33)
- Loi sur le commerce des médicaments (*Arzneimittelgesetz – AMG*). (28)
- Loi contre la concurrence déloyale (*Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb – UWG*) qui contient des règles publicitaires plus générales. (34)

### 5.7.2. Signature

L'*Information Officer* (IO) est chargé de s'assurer que l'étiquetage, la notice, les informations spécialisées et la publicité ne sont pas trompeurs (§ 8 (1) n ° 2 AMG) et sont conformes à l'AMM du produit de santé en question. (28)

Il est fortement recommandé, après la revue médicale/ juridique/ réglementaire, que l'IO approuve le matériel promotionnel. Cela s'apparente en quelque sorte à une « étape de

certification ». Il est courant en Allemagne que l'IO soit la dernière personne à signer un document à caractère promotionnel.

Cependant, il n'y a pas d'obligation légale explicite pour l'IO de signer les documents, c'est une obligation implicite. Il doit y avoir une procédure documentée au sein de l'entreprise montrant que l'IO approuve le matériel.

De plus, le matériel non promotionnel (c'est-à-dire le matériel éducatif) doit également être examiné et approuvé par l'IO. Ce dernier vérifie généralement s'il n'y a effectivement pas de contenu de nature promotionnelle dans le matériel dit « non promotionnel ».

Certaines entreprises décident dans leur procédure interne, de distinguer véritablement le parcours de revue des documents promotionnels de ceux non promotionnels. C'est une décision interne, il n'y a pas d'obligation réglementaire à cela.

### 5.7.3. Soumission aux autorités

Le gouvernement ou l'agence sanitaire compétente allemande ne gère pas le contrôle de la publicité pour les médicaments.

Par conséquent, aucune approbation ou certificat n'est requis pour distribuer un matériel promotionnel. Il n'existe aucune obligation de fournir en amont ou en aval le document en question.

Le système allemand est basé sur une auto-évaluation préalable de l'entreprise responsable de la publicité de ses produits. En conséquence, les entreprises ont tendance à s'examiner et se dénoncer mutuellement pour toute violation de la réglementation allemande.

En vertu du droit allemand (HWG §3a), toute publicité pour des médicaments soumis à prescription auprès du grand public est interdite. (33)

La publicité pour les médicaments sur ordonnance est limitée aux professionnels de la santé (médecins, dentistes, vétérinaires, pharmaciens et personnes autorisées à faire le commerce de ces médicaments). (33)

#### 5.7.4. Autres informations sur le matériel promotionnel

Il est conseillé que le matériel promotionnel soit écrit en allemand, lorsqu'il est destiné à un public cible allemand. (33)

Cependant, il est acceptable d'utiliser également du matériel en anglais.

En d'autres termes, la décision appartient au titulaire de l'AMM de déterminer si la langue anglaise uniquement est acceptable, pour promouvoir le produit de santé.

#### 5.8. Exigence locale pour approbation du matériel éducatif

Lors d'une CP, le Plan de Gestion des Risques (PGR) est approuvé par l'EMA avec le matériel éducatif en anglais (cela inclut aussi une ébauche du plan de distribution).

Le tout est ensuite traduit en langue locale et soumis pour validation auprès de chaque agence nationale compétente de chaque état membre concerné par la commercialisation du produit.

Cette approbation locale est un processus réglementaire distinct qui incombe donc en Allemagne, au BfArM ou au PEI.

Dans les cas où l'AMM a été approuvée avec du matériel éducatif, il est obligatoire de soumettre ce matériel pédagogique à l'autorité compétente dès que possible, car l'examen peut prendre beaucoup de temps et, le plus souvent, les autorités demanderont des adaptations supplémentaires en accord avec la réglementation locale.

Le matériel pédagogique devra être exclusivement en allemand. (35)

Le matériel pédagogique sera disponible pour le grand public sur le site web de BfArM.

Ils devront porter bien en évidence un signe appelé "*Blaue Hande*" (symbole de main bleue) et sont communément connus des professionnels de santé sous le nom de « matériel *Blaue Hand* ». (35)

La demande à l'autorité implique non seulement la soumission du matériel lui-même, mais implique souvent d'autres documents, par exemple, une lettre d'accompagnement destinée aux médecins, ainsi qu'une fiche attestant de la bonne réception du matériel, et un formulaire avec une signature du patient montrant son consentement éclairé, etc.

Cela dépend beaucoup de la nature et des raisons pour lesquelles du matériel éducatif supplémentaire a été jugé nécessaire.

La demande comprend également un plan pour la distribution du matériel ainsi qu'un plan pour une évaluation de l'efficacité du matériel pour l'utilisation prévue.

L'évaluation de cette application incombe au département PV des autorités plutôt qu'aux services de réglementation. Cela s'explique par le fait que dans le cadre du PGR, le matériel éducatif est considéré comme une des mesures de minimisation des risques. (35)

La soumission doit être faite par l'intermédiaire du *Common European Submission Portal* (Portail de soumission commun européen, CESP), Et il est recommandé que *l'Information Officer* et *Stufenplanbeauftragter* revoient le matériel créé avant soumission.

Ce matériel sera également mis à jour, en adéquation avec les mises à jour du RCP. Ce sont donc des documents qui ont un cycle de vie qui leur est propre.



Figure 4 : Symbole "Blaue Hande" (main bleue) (35)

## 5.9. Exigence d'une autorisation locale de distribution en gros (*Wholesale Distribution Authorisation (WDA)*) pour distribuer le produit

Les grossistes pharmaceutiques sont légalement tenus par le § 52a de la loi allemande sur les médicaments d'acheter des médicaments auprès d'un fabricant ou d'un titulaire d'une autorisation de distribution en gros, et ce uniquement. (28)

Il existe 3 options pour mettre le produit sur le marché allemand :

- A. Distribution par une filiale locale avec sa propre WDA et une Personne Responsable (RP) selon §52 a AMG
- B. Distribution par le titulaire d'AMM européen avec ou sans Personne Responsable (RP) selon §52 a AMG
- C. Distribution par un partenaire avec WDA

### A. Distribution par une filiale locale avec sa propre WDA et une personne responsable selon §52 a AMG

Pour créer une filiale locale avec une WDA, une entreprise doit être créée.

Une fois que l'entreprise est établie, elle doit demander une WDA à l'autorité compétente locale. Dans ce cas, une personne responsable, selon le paragraphe 52a de l'AMG, doit être nommée.

Il convient de noter que la personne responsable nommée sur la WDA qui est utilisée pour la distribution du produit en Allemagne, assume l'entière responsabilité des tâches qui pourraient impliquer une surveillance des spécificités pharmaceutiques allemandes, par exemple le traitement des plaintes et la qualification des clients, la qualification des fournisseurs, etc.

La personne responsable garantit que les produits mis sur le marché, en utilisant la WDA allemande, sont entièrement conformes aux exigences des Bonnes Pratiques de Distribution (BPD). (28)

## B. Distribution par le titulaire d'AMM avec ou sans Personne Responsable selon §52 a AMG

L'autorisation de fabrication comprend l'autorisation de vente en gros des médicaments couverts par l'AMM (selon §52a (6) AMG / Art. 77 (3) 2001/83/EC).

Les titulaires d'AMM exerçant des activités de distribution avec leurs propres produits, doivent donc se conformer aux BPD (selon les directives des BPD).

Les titulaires d'AMM qui exercent des activités de distribution avec leurs propres produits n'ont pas besoin de nommer une RP selon §52a AMG.

Néanmoins, qu'une personne responsable soit nommée ou non, les responsabilités du RP doivent être couvertes d'une manière ou d'une autre.

En cas de doute, le / la personne qualifiée assumera / sera tenue responsable de ces impératifs. Si un RP selon §52a AMG est nommé, le RP doit être intégré dans tous les processus des BPD. Cela comprend les plaintes, les écarts aux BPD, les variations aux BPD etc.

En fonction également de la structure de l'entreprise et de la chaîne d'approvisionnement, le RP peut avoir besoin d'auditer l'entreprise « globale » en tant que fournisseur et / ou d'être impliqué dans la qualification et les audits de tout fournisseur pertinent pour le respect des BPD. (28)

## C. Distribution par un partenaire de WDA

Lors de la distribution du produit par un partenaire titulaire d'une WDA, l'entreprise doit évaluer si ces derniers respectent les exigences de BPD et disposent d'une autorisation de distribution en gros, valide. (28)



### Droit de l'emballage « *Packaging Law* » : recyclage (36)

Une nouvelle loi allemande sur les emballages est entrée en vigueur le 1er janvier 2019.

Tous les fabricants de matériaux d'emballage doivent s'enregistrer auprès d'une nouvelle agence – le *Verpackungsregister* – et doivent confirmer qu'ils participent au système allemand de double système / recyclage.

Le numéro d'enregistrement reçu du *Verpackungsregister* peut également être ajouté à la base de données de l'IFA. La participation au système de recyclage allemand nécessite un autre contrat avec un prestataire de services du « système dual ».

Le fournisseur le plus connu est une société appelée « *Der Grüne Punkt* » (« Le point vert »). (37) D'autres fournisseurs sont également disponibles.

La redevance annuelle pour les services du fournisseur a généralement une partie du prix qui est fixe et une partie variable (liée au nombre d'emballages qui seront mis sur le marché).

Le titulaire de l'AMM, qui expédie des médicaments en Allemagne, peut agir en tant que « fabricant » selon *VerpackungsG*, s'il est propriétaire des marchandises lors du passage de la frontière allemande et n'a pas délégué la responsabilité à un tiers (tel qu'un grossiste) par arrangement contractuel.

Le titulaire d'AMM doit préciser s'il doit participer au système dual allemand / système de recyclage et doit s'inscrire au *Verpackungsregister* ou si la responsabilité de la participation au système dual allemand / système de recyclage et de l'enregistrement dans le *Verpackungsregister* a été transférée à un tiers (par exemple, un grossiste, etc.).

Le contrat avec le *Verpackungsregister* doit être conclu avant tout lancement commercial et le contrat avec l'autre partenaire doit également être conclu peu de temps après.

Dans certains cas, le contrat peut être conclu alors que le produit est déjà sur le marché. Il est alors important de noter qu'il y aura des frais substantiels associés à la non-participation au système de recyclage. (36)

## 6. Préparation d'un lancement commercial en Italie

En Italie, l'agence nationale de la santé pour les médicaments est l'AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*). (38)

### 6.1. Représentativité locale obligatoire

#### 6.1.1. Représentativité locale

Il n'y a pas d'obligation de représentant local en Italie.

Cependant, il est fortement conseillé pour des raisons pratiques (la barrière de la langue), d'avoir un représentant local.

En Italie, la représentativité locale peut être divisée en 2 rôles, le représentant local lui-même, et le "*Concessionario di Vendita* " qui est une sorte de grossiste.

En général, le représentant local a un rôle large, et ce rôle est normalement couvert par la filiale italienne d'un titulaire d'AMM basé en dehors de l'Italie.

Par le biais d'une telle nomination (à effectuer une fois le code national SIS obtenu, voir paragraphe 6.2 Code National), l'affilié représente le titulaire d'AMM en ce qui concerne toute question relative au médicament concerné. (40)

La lettre du titulaire de l'AMM, qui notifie la nomination du représentant local du laboratoire à l'Agence italienne (AIFA) mentionne généralement les activités suivantes en plus de la commercialisation et de la promotion :

- Répondre aux questions et soumettre des demandes/communications ou tout autre document au nom du titulaire de l'AMM à l'Agence italienne et à d'autres autorités sanitaires italiennes ;
- Assister à toute réunion avec l'Agence italienne et d'autres autorités sanitaires italiennes ;
- Gérer les procédures de prix et de remboursement et signer l'accord de négociation correspondant ;
- Recevoir la correspondance pertinente de la part de l'AIFA pour le titulaire d'AMM et ses produits.

En résumé, la désignation d'un représentant local en Italie :

- Confie au dit responsable local des tâches légales et des responsabilités plus larges ;
- Assure une meilleure protection au titulaire d'AMM étranger et le relève de plusieurs activités bureaucratiques au niveau local (qui sont généralement demandées en Italie);
- Permet au dit responsable local d'agir au nom du titulaire d'AMM, par exemple lors de réunions avec les autorités (comme les réunions de négociation pendant le processus de prix et de remboursement). (41)

Selon le décret italien 219/06, le « *cessionario di vendita* », qu'on pourrait traduire par « grossiste répartiteur » est défini comme la société qui, sur la base d'un accord spécifique avec le titulaire d'AMM, s'occupe de la commercialisation effective de ses médicaments en Italie. Par conséquent, le grossiste ne gèrera que les activités de commercialisation et de promotion. Le grossiste est également propriétaire de ses marchandises. (42)

En résumé, la désignation d'un grossiste (« *cessionario di vendita* ») :

- Il confie au parti italien des tâches et des responsabilités plus limitées ;
- Il accorde moins de protection au titulaire de l'AMM étranger et ne le dispense pas de plusieurs activités bureaucratiques au niveau local ;
- Il ne permet pas à la partie italienne d'agir au nom du titulaire de l'AMM, par exemple lors de réunions avec les autorités (comme les réunions de négociation de prix et de remboursement). (42)

D'un point de vue commercial, si l'entreprise ne possède pas de stupéfiant / psychotrope dans son portefeuille de produits, la loi italienne n'exige pas que le titulaire de l'AMM dispose d'un représentant local ou d'un autre partenaire marketing italien.

Le titulaire de l'AMM peut commercialiser le médicament directement depuis l'étranger en utilisant un partenaire logistique européen.

Du point de vue des activités promotionnelles, la soumission de matériel promotionnel doit être effectuée par l'intermédiaire d'un portail AIFA dédié. (43)

Ce portail nécessite l'ajout des contacts d'une entité juridique italienne avec un code SIS.

Si l'entreprise décide d'avoir un représentant local en Italie, les échéanciers sont les suivants :

- Pour la notification de la nomination du représentant local, quelques jours sont nécessaires pour préparer les documents. L'AIFA n'émet aucun accusé de réception.
- Pour la notification du « *concessionario* » quelques jours doivent être pris en compte pour préparer les documents nécessaires + 1-2 mois pour que l'AIFA émette la lettre d'accusé de réception.

La soumission de la notification de la nomination du représentant local doit être effectuée par une lettre notariée.

Pour la notification du « *concessionario* », il faut :

- Une notification par lettre à l'AIFA d'une part,
- Un accord signé (résumé) entre l'entreprise et la personne nommée, d'autre part.

La notification de la nomination doit être effectuée, une fois que l'entreprise a obtenu le code SIS (voir dans la section 6.2 Code national).

Afin de permettre à un tiers de communiquer avec les autorités italiennes au nom du laboratoire pharmaceutique, la nomination d'un responsable doit être effectuée. (39)

La nomination de ce responsable comprend notamment la signature de documents et le pouvoir de nommer ou de révoquer des employés tiers en tant que simples mandataires en cas de besoin.

La signature doit être légalisée par un notaire, et il est conseillé d'utiliser une apostille.

En Italie, beaucoup d'activités liées à la commercialisation d'un médicament doivent être effectuées sur le portail AIFA, qui est exclusivement en italien. (43)

Il est donc pertinent pour un laboratoire pharmaceutique, que le responsable local en Italie, parle et comprenne parfaitement la langue italienne.

### 6.1.2. Pharmacovigilance locale (PV)

Une personne responsable de la PV locale doit être enregistrée dans le Réseau national de pharmacovigilance (RNF) italien.

Les exigences relatives à la soumission ou à l'activité de PV sont définies dans :

- Décret de l'AIFA sur les autorisations de mise sur le marché publié au Journal officiel italien.
- Lettre de nomination : document prouvant que le signataire est le représentant légal du titulaire d'AMM (p. ex., le certificat de la chambre de commerce).
- Il n'est pas possible d'accéder au RNF avant d'être titulaire d'une AMM en Italie.

### 6.1.3. Service scientifique

La nomination de la personne responsable du service scientifique est obligatoire en Italie.

Le service scientifique est dirigé par un diplômé en Médecine et Chirurgie, en Pharmacie ou en Chimie et Technologie pharmaceutiques en vertu de la loi du 19 novembre 1990, n.341.

Le service scientifique doit être indépendant du service marketing du laboratoire pharmaceutique. (39)

Exigences relatives à la soumission de la personne responsable du service scientifique :

- Décret d'autorisation de commercialisation de l'AIFA publié au Journal officiel italien (44)
- Lettre de nomination et notification de cette nomination dans le portail de l'AIFA
- Cette personne doit parler italien et idéalement être située en Italie.

Pour les médicaments dont le titulaire d'AMM a son siège social en dehors de l'Italie, le service scientifique doit être assuré par la société qui représente le titulaire de l'AMM en Italie ou celle en charge de l'importation et distribution de ce produit de santé.

Une nomination du représentant pour l'application « *Autorizzazioni Convegni e Congressi-ACC* » est également nécessaire en Italie. Il s'agit d'une demande pour l'autorisation de parrainage des Congrès scientifiques. Cela s'effectue aussi sur le site internet de l'AIFA. (45)

La nomination du représentant pour l'application « *Autorizzazioni Convegni e Congressi-ACC* » peut être complétée dans les 2-3 jours suivant l'inscription sur le portail internet de l'AIFA. (45)

Cela va bien sûr dépendre du moment où l'entreprise souhaite commencer à participer à des congrès / réunions. Cependant, on peut considérer que la demande de participation doit être soumise au moins 60 jours avant le début du congrès/réunion. (46)

Les exigences pour cette soumission sont les suivantes :

- Après l'attribution du code SIS et après le décret d'autorisation de commercialisation de l'AIFA publié au Journal officiel italien.
- La nomination du représentant du ACC s'effectue par voie électronique. Aucun document papier n'est nécessaire. (45)
- Communication des Délégués médicaux aux régions italiennes et préparation des cartes pertinentes, accès et gestion de la base de données régionale locale.
- Le délai de réalisation de l'activité dépend du nombre de représentants commerciaux de l'entreprise et du nombre de régions italiennes impliquées.

## 6.2. Code National

Le code SIS est un code d'identification attribué par l'AIFA pour identifier chaque entreprise ayant des activités commerciales dans le domaine pharmaceutique. (47)

Ce code facilite et accélère l'identification des différentes étapes qui doivent être suivies par toute entreprise pharmaceutique et assure un niveau nécessaire de confidentialité des informations.

L'accès à la demande de code SIS est une activité préliminaire à effectuer avant que tout autre activité de pré-lancement puisse être lancée. (47)

Les requis pour cette demande sont les suivants :

- Lettre de motivation
- Formulaire d'informations « SIS CODE » (voir Annexe 4)
- Preuve d'établissement de l'entreprise.

Dans certains cas, si la demande n'est pas soumise par la société elle-même, mais par un tiers, l'AIFA demande une lettre de délégation de la société concernée à la société qui soumet la demande. Il s'écoule en général une semaine entre la soumission de la demande et l'obtention du code SIS.

Le portail officiel (AIFA FRONT END) mis en place par l'AIFA permet d'effectuer les principales activités réglementaires en Italie : soumission des procédures réglementaires, traçabilité, notification de pénurie, génération des codes nécessaires au paiement des redevances etc...

Pour lancer un produit pharmaceutique en Italie, l'enregistrement sur le portail AIFA FRONT END est obligatoire. (43)

Les exigences pour la soumission sont les suivantes :

- Après l'attribution du code SIS
- Formulaire de nomination d'un administrateur de l'entreprise.

Le laboratoire pharmaceutique doit nommer un administrateur d'entreprise pour l'accès et la gestion des activités via le portail AIFA (AIFA Servizi Online). (43)

Il est vivement conseillé que cet administrateur d'entreprise nommé par le laboratoire pharmaceutique parle et comprenne parfaitement l'italien (le portail de l'AIFA étant en italien uniquement).

### 6.3. Blue box

En Italie, le prix doit figurer obligatoirement sur la *Blue box*. (19)

Le prix pour le public (art. 73(1r) D.Lvo 219/2006) doit être indiqué comme: "*Prezzo: Euro xxx*" ou « *Prezzo: €* ». (19) (42)

Pour les médicaments remboursés par le Service national de santé (NHS), le prix doit être celui indiqué dans le journal officiel de l'AIFA, cela prévaut également pour réductions de prix. (48) (49)

Pour les médicaments non soumis à prescription médicale SOP (*Senza Obbligo di Prescrizione*, Sans prescription obligatoire), le prix n'est pas exigé sur l'étiquetage (art. 1(801) de la loi n. 296 du 27 décembre 2006 (50)). Pour les produits radiopharmaceutiques prêts à l'emploi, les générateurs de radionucléides et les précurseurs (nonobstant la classification pour remboursement par le NHS) si le prix est déclaré comme « Euro xxx », il s'agit du prix par paquet. (19)

Sinon, l'unité de référence doit être indiquée, par exemple, le prix par unité d'activité : « Euro xxx / MBq », etc.

Le médicament présenté dans cette thèse, fait partie des produits remboursés et donc le prix fera partie de la *Blue box* italienne.

Le statut juridique du médicament est également requis.

Le libellé correct doit être choisi en fonction du type de conditions de délivrance approuvé : (voir Tableau 2 ci -dessous)



Texte en Langue Italienne, requis sur l’emballage	Texte en Langue Française, requis sur l’emballage
Medicinale di automedicazione	Médicament en auto-médication
Medicinale non soggetto a prescrizione medica	Médicament non soumis à prescription médicale
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica	Médicament sur prescription médicale uniquement
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta	Médicament sur prescription médicale uniquement, ne pouvant pas être renouvelée
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica limitativa su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti [indicare il tipo di struttura o di specialista autorizzato alla prescrizione]	Médicament sur prescription médicale uniquement. Prescription restreinte à l’hôpital et aux spécialistes [préciser quels spécialistes]
Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti [indicare il tipo di struttura o di specialista autorizzato alla prescrizione].	Médicament sur prescription médicale, ne pouvant être renouvelée. Prescription restreinte aux hôpitaux et spécialistes [préciser quels spécialistes]
Uso riservato agli ospedali<alle cliniche e alle case di cura [where appropriate]>. Vietata la vendita al pubblico.”	Usage hospitalier strict, ne peut être vendu directement au public
Uso riservato allo specialista. Vietata la vendita al pubblico [lo specialista deve essere specificato].	Médicament pour l’usage d’un spécialiste uniquement. Ne peut être vendu au public directement. [préciser quels spécialistes]
<div style="border: 2px solid red; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p>Medicinale soggetto alla disciplina del D.P.R. 309/90 e s.m.i. Tabella medicinali sezione &lt;A&gt;&lt;B&gt;&lt;C&gt;&lt;D&gt;&lt;E&gt;</p> </div> <p>Da vendersi dietro presentazione di ricetta ministeriale a ricalco.</p>	<p>Médicament soumis à la réglementation italienne D.P.R. 309/90 et ses amendements, Médicaments des sections A B C D E</p> <p>Médicament sur ordonnance ministérielle spéciale.</p>
Medicinale soggetto alla disciplina del D.P.R. 309/90 e s.m.i.. Tabella medicinali sezione <A><D><E> <Allegato III bis>	Médicament soumis à la réglementation italienne D.P.R. 309/90 et ses amendements, Médicaments des sections A D E Annexe III bis

Tableau 2 : Différents libellés de statuts juridiques possibles pour les médicaments en Italie.

La procédure de vérification de la *Blue box* en Italie comprend :

- La vérification du matériel d'emballage / de l'information produit selon les textes approuvés peut être commencée dès l'obtention de l'AMM.
- La préparation de la *Blue box* peut commencer au plus tôt après la publication du décret italien donnant l'AMM (les informations rapportées dans le décret de l'AMM, telles que le numéro d'AIC et les conditions de délivrance, doivent être inscrites dans la *Blue box*).
- Les différentes maquettes d'emballage et la *Blue box* ne sont pas soumises à l'évaluation et à l'approbation de l'AIFA.

## 6.4. Sériation

En Italie, la mise en œuvre du règlement concernant la sérialisation UE n° 2016/161 est reportée à 2025. (21)

Afin de commercialiser un médicament sur le marché italien, tous les emballages doivent être néanmoins dotés de l'autocollant optique « *bollino ottico* », qui permet le traçage des produits pharmaceutiques, c'est un autocollant optique de taille 2,5 x 4,0 cm. (54).

Pour tous les médicaments, un autocollant pelable délivré par l'*Istituto poligrafico e zecca dello stato*, ( Institut Polygraphique et de Monnaie d'Etat, IPZS) (52), portant l'identifiant unique dans un format lisible par l'homme et sous forme de code-barres bidimensionnel, doit être appliqué (art. 54o Directive 2001/83; art. 73.1p-bis D.Lvo 219/2006 mis en œuvre par décret du ministère de la Santé du 30 mai 2014 « *Numerazione progressiva dei bollini apposti sulle confezioni dei medicinali immessi in commercio in Italia* », art. 4 et 5 Règlement délégué 2016/161 du 2 octobre 2015 qui complète la directive 2001/83/CE). (51)

L'office italien de traçabilité du ministère de la Sécurité a récemment communiqué que, pour le moment, aucune procédure n'a été détaillée concernant le transfert du système actuel d'autocollants optiques à la sérialisation prévue par le règlement (UE) n° 2016/161. (21)

Les *bollini* sont produits par l'organisme compétent IPZS conformément au décret du ministère de la Santé du 30 mai 2014, selon lequel les *bollini* comprennent les codes suivants :

- Deux codes-barres : un correspondant au numéro d'AMM (numéro AIC attribué par l'AIFA lors de la publication de l'AMM) et un équivalent au numéro d'identification, attribué par l'IPZS.
- Une matrice de données, qui recueille les renseignements susmentionnés (c'est-à-dire le numéro d'AMM et le numéro d'identification IPZS).

En outre, le *bollino* comprend généralement les informations suivantes : nom du médicament et dosage, description de la taille de l'emballage, et nom du titulaire d'AMM. (54)

Il s'agit d'un instrument lié au projet de traçabilité « *Tracciabilità* », mis en place par le ministère italien de la Santé, destiné à superviser le marché italien et à combattre les faux médicaments. (55)

Pour les médicaments remboursés par le système de santé national italien, ces données sont également utilisées pour le contrôle des dépenses pharmaceutiques et sont utilisées pour le calcul du montant à payer par le patient.

Certaines informations sont incluses dans le *bollino* et ces informations doivent être saisies dans la base de données du ministère italien de la Sécurité, *Nuovo Sistema Informativo Sanitario* (NSIS, Nouveau système d'information sur la santé), afin de pouvoir suivre chaque boîte de médicament sur le marché italien conformément au projet de traçabilité (« *Tracciabilità* »). (55)

Le titulaire d'AMM est responsable de ces données de traçabilité.

Aussi, le titulaire d'AMM doit nommer :

- Le responsable chargé de transmettre les données de traçabilité au ministère de la Santé (le responsable peut être un employé du laboratoire, titulaire d'AMM / représentant légal / du concessionnaire / du site logistique / des distributeurs, ...).
- Une autre personne responsable du contrôle des données de traçabilité, transmises au ministère de la santé italien, à partir du portail électronique de l'AIFA. (55)

En termes de lancement d'un produit de santé en Italie, on distinguera les exigences du ministère de la Santé italien et celles de l'AIFA.

Premièrement, l'attribution du code d'identification du ministère italien de la Santé, pour le site de stockage / logistique à l'étranger ainsi que la notification des noms de la ou des personnes responsables des données de traçabilité sont nécessaires. Cette attribution de code d'identification par le ministère de la Santé prend environ 6 semaines.

Le processus de demande de code d'identification s'établit via un formulaire de nomination et de ses pièces jointes justificatives.

Selon un calendrier précis, le formulaire et ses documents associés devront être soumis par voie électronique, à la base de données NSIS du ministère italien de la Protection.

En particulier, les informations suivantes devraient être saisies dans la base de données :

- Mouvements des boîtes
- *Bollini* gaspillés pendant le processus de fabrication (la saisie des données doit également être effectuée en cas d'absence de *bollini* gaspillé)
- Les stocks vendus au Service sanitaire national italien (SSN), le cas échéant.

Passons maintenant aux exigences de l'AIFA.

La nomination du représentant pour l'application AIFA "*Tracciabilità del farmaco - titolari AIC*" est requise. (43)

L'objectif principal de cette application « *AIFA Servizi Online* » est de garantir la disponibilité de données correctes, complètes et pertinentes pour la dispensation de médicaments remboursés par le système national de santé (c'est-à-dire les médicaments de classe A ou H en Italie). Ceci est également dans un but de surveillance des dépenses pharmaceutiques du SSN. (43) (56)

Ce portail de l'agence italienne permet également aux titulaires d'AMM, d'avoir un accès complet aux données de traçabilité transmises à la base de données centrale du ministère italien (NSIS). (57)

Rappelons, que ces données sont transmises par le responsable de la transmission des données de traçabilité, lui-même désigné par le titulaire d'AMM. Il est tenu de transmettre toutes les informations qu'il détient, y compris des informations sur l'expéditeur et le destinataire des dispensations de médicaments, pris en charge par le SSN italien. (56)

Il est recommandé qu'une personne de l'entreprise (par exemple, le directeur des ventes) soit enregistré en tant qu'utilisateur de cette application, pour plus de facilité d'usage.

## 6.5. Enregistrement dans la base de données locale

### La base de données « Unifarm » (58)

Conformément à la loi italienne (art. 80 et art. 82 du décret italien 219/2006 qui applique localement la directive 2001/83/CE et les modifications suivantes) :

Au minimum, les informations indiquées dans l'étiquetage, la notice, les symboles et les pictogrammes doivent être préparés en langue italienne. (40)

Une exception est faite pour la région italienne de *Bolzano*, où une des deux langues officielles est l'allemand. Pour les médicaments commercialisés dans cette région, et uniquement dans cette région le bilinguisme allemand et italien est demandé et est obligatoire.

En pratique, aux fins du respect des dispositions susmentionnées, les titulaires d'AMM utilisent un service fourni par la société « Unifarm S.p.A ». (59)

Unifarm S.p.A fournit la version allemande en format électronique, des notices et de l'étiquetage autorisés dans une base de données et met ces informations à disposition des pharmaciens qui, par un accès réservé, impriment la version allemande de la notice et de l'étiquetage du médicament vendu au patient. (59)

Avant le lancement du médicament sur le marché, un contrat spécifique doit être en place avec Unifarm S.p.A. La mise en place de ce contrat peut prendre jusqu'à 6 semaines.

Le titulaire d'AMM devra fournir :

- Signature d'un accord avec Unifarm S.p.A
- Décret d'autorisation de mise sur le marché par l'AIFA publié au Journal officiel italien
- Textes approuvés en allemand.

### La base de données : Farmadati /farmastampati service (60)

Afin d'éviter le rappel de lots dû à une erreur sur l'emballage du médicament : par exemple une non mise à jour à la suite de l'approbation de certains changements (variations ou renouvellements), ayant un impact sur la notice ou l'étiquetage, l'AIFA permet aux titulaires d'AMM de maintenir sur le marché des lots avec un emballage et / ou une notice non mis à jour.

Ceci est accepté, à condition que la nouvelle notice et/ ou le nouvel étiquetage soient mis à la disposition des pharmaciens dans les 30 jours suivant l'approbation de ces modifications (Selon la détermination AIFA n. 371 du 14 avril 2014). (61)

Afin de mettre en place la procédure susmentionnée, les titulaires d'AMM doivent signer un accord avec *Farmadati* (Société informatiques), qui gère différents types de services destinés au secteur pharmaceutique et qui gère aussi les bases de données. (60)

De plus, les titulaires d'AMM font part du RCP de leur produit à *Codifa* et *Farmadati*. Ce sont en effet les principales bases de données pour les médicaments en Italie. Elles sont toutes deux très utilisées par les professionnels de santé italiens.

Nomination du représentant pour l'application « *FEC - Front End Carenze* ».

Cette section du portail AIFA est nécessaire pour la communication des produits en rupture de stock. (62)

Grâce à cette application, les titulaires d'AMM seront en mesure de transmettre des communications sur les pénuries/interruptions de commercialisation des médicaments vendus en Italie.

À la lumière de ce qui précède, l'AIFA demande aux titulaires d'AMM de nommer une personne de référence qui gérera les pénuries / interruptions de marketing dans les communications.

Enfin, une base de données dédiée, présentant toutes les pénuries en Italie, existe sur le site de l'AIFA, mais elle n'est pas mise à jour assez régulièrement pour être vraiment pertinente.

## 6.6. Notification locale de la date de lancement, le cas échéant

La notification de la date de lancement à l'Agence italienne/autre base de données officielle concernée doit avoir lieu au moins 15 jours avant le lancement. (63)

Le titulaire d'AMM est tenu de notifier à l'agence italienne compétente : la date du lancement de son produit, les détails des lots et les prix correspondants. Cette notification à l'agence peut être effectuée par une simple lettre.

En outre, parallèlement à la notification de l'AIFA, les principales bases de données/compendia italiennes (*Federfarma/Codifa/Farmadati*) devraient être informées de la date de lancement et les textes approuvés (RCP, notice, étiquetage) devront leur être transmis.

Si un médicament n'est pas mis sur le marché italien dans les 60 jours suivant l'entrée en vigueur de l'AMM, le titulaire de l'AMM doit envoyer une lettre à l'AIFA pour l'informer du retard dans la mise sur le marché du médicament. (63)

## 6.7. Exigences en matière de matériel promotionnel

### 6.7.1. Codes applicables

Les Codes applicables à la réglementation de la promotion de produits de santé en Italie sont les suivants :

- Titre VIII du décret législatif 219/2006 relatif à la mise en œuvre de la directive 2001/83/CE (et directives modificatives ultérieures) relatif au code communautaire des médicaments à usage humain. (40)
- Le Code de déontologie publié par « *Farminindustria* », l'association italienne des industries pharmaceutiques (64)
- Questions et réponses publiés par l'AIFA concernant la soumission de matériel promotionnel adressé aux professionnels de la santé (65)
- Informations concernant les conventions, conférences et réunions conformément à l'article 124 du décret législatif n° 219/06. (40)

## 6.7.2. Signature

Les documents promotionnels sont généralement signés par le Responsable local représentant du titulaire de l'AMM avant d'être déposés pour autorisation auprès de l'AIFA. (65)

## 6.7.3. Soumission aux autorités

En Italie, tout matériel promotionnel doit être soumis à l'AIFA et peut être distribué 10 jours calendaires après la date de dépôt, si aucun commentaire n'est reçu de l'AIFA (article 120, paragraphe 1, du décret 219/06). (40)

La date de dépôt doit être indiquée dans le matériel promotionnel (article 120, paragraphe 1, du décret 219/06). (40)

L'AIFA se réserve le droit de faire des commentaires à tout moment, c'est-à-dire même après 10 jours suivant la date de dépôt (article 120, paragraphe 2, du décret 219/06). (40)

Afin de procéder à la soumission du matériel promotionnel, un formulaire spécifique « *Modulo di deposito* » doit être rempli électroniquement dans une section dédiée du site internet de l'AIFA. (Voir Annexe 5)

Ce formulaire doit être signé avec une signature numérique au format p7m, (sorte de format numérique crypté, qui assure la véracité d'une signature électronique) par le représentant légal ou la personne responsable du service scientifique ou du mandataire spécial du titulaire de l'AMM.

Le dossier de soumission doit contenir :

- Le matériel promotionnel à évaluer,
- La dernière version approuvée du RCP, y compris les renseignements commerciaux (c.-à-d. les conditions de délivrance, le taux de remboursement, le prix, etc.),
- La publication du décret d'autorisation de commercialisation au Journal officiel italien,
- La bibliographie du matériel promotionnel correctement établie.



En outre, le matériel promotionnel doit être distribué par des représentants des ventes aux professionnels de la santé autorisés à prescrire le médicament en question. Tout matériel promotionnel distribué en Italie doit être accompagné de la version en vigueur du RCP.

#### 6.7.4. Autres informations sur le matériel promotionnel

De manière générale, les informations scientifiques et médicales rapportées dans le matériel promotionnel :

- Doivent être conformes aux informations communiquées dans le RCP, à l'indication d'utilisation approuvée et également aux études cliniques utilisées dans le cadre de l'AMM du médicament ;
- Doivent être exactes, à jour, vérifiables et suffisamment complètes pour permettre au patient d'être correctement informé de l'effet thérapeutique et des caractéristiques du médicament, de sorte que les informations doivent être référencées ;
- Les informations doivent être tirées d'articles publiés. Il n'est pas permis d'utiliser des informations extraites de résumés, d'articles de presse et d'affiches ;
- Les graphiques, tableaux et autres figures tirés de revues scientifiques ou d'autres travaux scientifiques doivent être reproduits intégralement et fidèlement, avec l'indication exacte de la source. (65)

Il n'y a pas de citations autorisées qui, sorties du contexte dans lequel elles sont tirées, peuvent être partielles ou déformantes. Lorsqu'il n'est pas possible de présenter des tableaux et des figures complets et fidèles dans le matériel promotionnel, une approche acceptable à suivre pourrait consister à déclarer les tableaux et les figures originaux à la fin du matériel promotionnel après la section « Liste de références bibliographiques ». Dans ce cas, le chiffre/tableau rapporté partiellement rapportera la formulation suivante : « *Elaborazione grafica da tabella ...* » (Élaboration graphique à partir du tableau...).

Lorsque le texte tiré de l'article publié est reproduit sous forme de tableau/figure/graphique, la formulation sera la suivante : « *Elaborazione grafica da testo ...* » (Élaboration graphique à partir du texte ...) ;

- Chaque matériel promotionnel doit inclure le RCP approuvé complet du produit ; (65)
- Dans le cas de petits supports promotionnels ou de réimpressions d'articles publiés, où il n'est pas possible d'inclure le RCP dans le matériel promotionnel, une sorte de poche où placer le RCP plié pourra être envisagée. Si même cette solution n'est pas envisageable au vu de la taille du support, une justification adéquate doit être fournie à l'AIFA. La possibilité d'inclure le RCP dans un QR code est acceptée par l'AIFA. (39)

## 6.8. Exigence locale pour approbation du matériel éducatif

Lors d'une CP, le PGR est approuvé par l'EMA avec le matériel éducatif en anglais (cela inclut aussi une ébauche du plan de distribution).

Le tout est ensuite traduit en langue locale et soumis pour validation auprès de chaque agence nationale compétente de chaque état membre concerné par la commercialisation du produit.

En Italie, lorsqu'un matériel éducatif a été prévu, il faudra attendre l'approbation de ce matériel par le Bureau de la PV de l'AIFA, pour obtenir une autorisation de commercialisation italienne.

Le titulaire de l'AMM est tenu de soumettre au Bureau de la PV de l'AIFA, le matériel éducatif en langue italienne et de proposer un plan de distribution de ce matériel pédagogique, qui sera évalué au cours de la procédure d'approbation par l'AIFA.

Cette évaluation, faite par l'AIFA prendra en compte la cible et le mode de distribution ainsi que la version finale du matériel éducatif italien. (66)

## 6.9. Exigence d'une autorisation locale de distribution en gros (*Wholesale Distribution Authorisation (WDA)*) pour distribuer le produit

La licence de grossiste pharmaceutique ou d'autres licences ne sont pas requises en Italie par une entreprise purement commerciale sans sites logistiques.

À des fins d'identification, seule une demande de code SIS (numéro à 4 chiffres délivré par l'AIFA pour identifier une entreprise ayant des activités commerciales pharmaceutiques en Italie) doit être soumise à l'AIFA, afin de pouvoir distribuer en gros un produit de santé. (67)

## Conclusion

Au sein de l'UE, l'idée est de centraliser certaines décisions et réglementations puis de les appliquer localement dans tous les états membres. La procédure centralisée d'enregistrement de médicaments est comme son nom l'indique une démarche européenne dite « globale ».

Même dans la réglementation pharmaceutique, la centralisation des directives et des recommandations, a pour but de faciliter l'accès aux soins des patients. L'oncologie est un domaine extrêmement varié, mais la réglementation est la même pour tous ces produits au sein de l'UE. L'obligation de la CP, donne une chance à tous les patients de l'UE d'avoir accès à leur traitement. De plus, la désignation orpheline permet quant à elle d'inciter, voire de motiver les industriels de la pharmacie à développer plus et plus vite de nouvelles solutions pour les maladies rares, qui possèdent peu d'options thérapeutiques.

Aussi, la réglementation pédiatrique a pour objectif de permettre un niveau de données d'efficacité et de sécurité des médicaments, suffisant pour traiter les enfants.

En un mot, la réglementation pharmaceutique européenne a pour but de donner l'accès au soin pour tous les patients de l'UE : quel que soit leur âge, quelle que soit la prévalence de la maladie dont il souffre, quel que soit le coût de ces thérapies.

En expliquant les requis de lancement d'un médicament en oncologie en Allemagne et en Italie, nous avons cité toutes les particularités d'un lancement d'un médicament ayant obtenu une AMM centralisée dans ces deux Etats Membres. Nous pouvons conclure que malgré une procédure dite centralisée, il est important pour tout laboratoire pharmaceutique d'être en mesure de connaître les requis locaux / nationaux et de s'y conformer. Cette conformité est absolument indispensable à la mise sur le marché effective de leurs produits.

Il est important pour tout lancement d'intégrer ces requis locaux dans toute stratégie de lancement : qu'il s'agisse d'enjeux purement stratégiques du laboratoire mais aussi pour la gestion de calendrier, point souvent critique pour le lancement d'un produit. Il faut anticiper pour appréhender au mieux le calendrier.

Le monde de la santé évolue, les thérapeutiques sont constamment en amélioration.

La réglementation pharmaceutique est foncièrement corrélée à toutes ces évolutions.

## Bibliographie

- (1) “Authorisation of medicines” – site internet de l’EMA. Consulté le 5 janvier 2022. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>.
- (2) Code de la Santé Publique – Article L5121-8. Consulté le 17 décembre 2021. Disponible sur : [Code de la santé publique - Article L5121-8 \(codes-et-lois.fr\)](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LCIF5121-8)
- (3) Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments – site internet de l’ANSM. Consulté le 5 janvier 2022. Disponible sur : [Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments - ANSM \(sante.fr\)](https://www.ansm.sante.fr/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments)
- (4) Procédure d’AMM centralisée – site internet du ministère des Solidarités et de la Santé. Consulté le 20 décembre 2021. Disponible sur : [Procédure d’AMM centralisée - Ministère des Solidarités et de la Santé \(solidarites-sante.gouv.fr\)](https://www.solidarites-sante.gouv.fr/procedure-damm-centralisee)
- (5) Règlement (CE) N° 726/2004 du 31/04/2004. Consulté le 17 décembre 2021. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726>
- (6) Eudralex – Volume 2 – “*Pharmaceutical Legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use*”. Consulté le 18 décembre 2021. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en)
- (7) “Note explicative sur les redevances générales payable à l’EMA (datant de Juillet 2021). Consulté le 18 décembre 2021. Disponible sur : [Explanatory note on general fees payable to the EMA July 2021 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/explanatory-note-general-fees-payable-ema-july-2021)
- (8) « Du laboratoire au patient – le voyage d’un médicament évalué par l’EMA ». Consulté le 18 décembre 2021. Disponible sur : [From laboratory to patient - the journey of a medicine assessed by EMA \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/from-laboratory-to-patient-the-journey-of-a-medicine-assessed-by-ema)
- (9) Les médicaments orphelins – site internet du ministère des Solidarités et de la santé. Consulté le 19 décembre 2021. Disponible sur : [Les médicaments orphelins \(solidarites-sante.gouv.fr\)](https://www.solidarites-sante.gouv.fr/les-medicaments-orphelins)

- (10) Vue Générale de la désignation orpheline – site internet de l’EMA. Consulté le 19 décembre 2021. Disponible sur : [Orphan designation: Overview | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
- (11) Règlement (CE) N° 141/2000 du 16/12/1999. Consulté le 17 décembre 2021. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32000R0141&from=FR>
- (12) Nos missions – Médicaments en pédiatrie – site internet de l’ANSM. Consulté le 11 janvier 2022. Disponible sur : [Nos missions - Médicaments en pédiatrie - ANSM \(sante.fr\)](#)
- (13) La Réglementation Pédiatrique – site internet de l’EMA. Consulté le 11 janvier 2022. Disponible sur : [Paediatric Regulation | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
- (14) *10-year Report to the European Commission* (Rapport des 10 ans à la Commission Européenne) datant du 15/08/2017. Consulté le 12 janvier 2022. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/paediatrics/docs/paediatrics\\_10\\_years\\_ema\\_technical\\_report.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/paediatrics/docs/paediatrics_10_years_ema_technical_report.pdf)
- (15) Règlement (CE) N° 1901/2006 du 12/12/2006. Consulté le 17 décembre 2021. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_fr.pdf)
- (16) La liste des dérogations des indications en fonction des classes thérapeutiques pour la population pédiatrique – site internet de l’EMA. Consulté le 19 décembre 2021. Disponible sur : [Class waivers | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
- (17) *Opinion of the Paediatric Committee on the review of the list of class waivers* (Opinion du Comité Pédiatrique sur la revue des classes thérapeutiques pouvant déroger au règlement pédiatrique) datant du 23/07/2015. Consulté le 19 décembre 2021. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-decision-cw-0001-2015-23-july-2015-class-waivers-accordance-regulation-ec\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-decision-cw-0001-2015-23-july-2015-class-waivers-accordance-regulation-ec_en.pdf)
- (18) *Notice to Applicants: Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the union* (Avis aux Demandeurs : Note explicative sur les informations sur l’emballage des médicaments à usage humain autorisé par l’union)– Révision 14.4 -Décembre 2016. Consulté le 17 décembre

2021. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/2016\\_12\\_packaging\\_guidelines\\_revision\\_14\\_4.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-2/2016_12_packaging_guidelines_revision_14_4.pdf)
- (19) *Blue-box requirements* (les requis de *Blue box*), CMDh/258/2019/Rev.19 – Novembre 2019. Consulté le 17 décembre 2021. Disponible sur : [http://www.ris.world/wp-content/uploads/2019/11/BlueBox\\_requirements.pdf](http://www.ris.world/wp-content/uploads/2019/11/BlueBox_requirements.pdf)
- (20) Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Publié au Journal Officiel n° L 311 du 28/11/2001. Consulté le 17 décembre 2021. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083&from=FR>
- (21) Règlement délégué (UE) 2016/161 de la Commission du 02/10/2015. Consulté le 17 décembre 2021. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32016R0161&from=FR>
- (22) *EMVS – European Pack Coding Guidelines* (Note explicative sur le système européen de vérification des médicaments, le codage des pack européens) – Version 4.0 – datant de juillet 2017. Consulté le 21 décembre 2021. Disponible sur : [https://www.medicinesforeurope.com/docs/European%20Pack%20Coding%20Guideline%20V4\\_0.pdf](https://www.medicinesforeurope.com/docs/European%20Pack%20Coding%20Guideline%20V4_0.pdf)
- (23) Portail NMVS français pour la sérialisation des médicaments. Consulté le 21 décembre 2021. Disponible sur : [Portail NMVS pour les éditeurs de logiciels - Sérialisation des médicaments \(france-mvo.fr\)](http://Portail%20NMVS%20pour%20les%20éditeurs%20de%20logiciels%20-%20Sérialisation%20des%20médicaments%20(france-mvo.fr))
- (24) *Code of Practice* – 2019 – IFPMA. Consulté le 8 janvier 2022. Disponible sur : [https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2018/09/IFPMA\\_Code\\_of\\_Practice\\_2019-1.pdf](https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2018/09/IFPMA_Code_of_Practice_2019-1.pdf)
- (25) *Code of Practice* – 2019 -EFPIA. Consulté le 8 janvier 2022. Disponible sur : <https://www.efpia.eu/media/636597/211222-efpia-code.pdf>
- (26) *Member States contact points for review of national versions of the content of mobile scanning and other technologies* (Points de contact des états membres à revoir pour les versions nationales du contenu de scanning mobile et d'autres technologies) – Publié le 1<sup>er</sup> septembre 2021. Consulté le 8 janvier 2022. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/member-states-contact->

[points-review-national-versions-content-mobile-scanning-other-technologies\\_en.pdf](#)

- (27) Autorisations – site internet du *Paul Ehrlich Institute*. Consulté le 22 décembre 2021. Disponible sur : [Paul-Ehrlich-Institut - Authorisations \(pei.de\)](#)
- (28) Loi allemande sur les médicaments. Consulté le 22 décembre 2021. Disponible sur : [Medicinal Products Act \(Arzneimittelgesetz – AMG\) \(gesetze-im-internet.de\)](#)
- (29) *Informationsstelle für Arzneispezialitäten* (Unité des médicaments spécialisés) – site internet de l'IFA GmbH. Consulté le 22 décembre 2021. Disponible sur : <https://www.ifaffm.de/de/home.html>
- (30) Site internet de ACS PharmaProtect GmbH. Consulté le 22 décembre 2021. Disponible sur : [ACS Protection systématique contre les médicaments contrefaits - securPharm - ACS PharmaProtect GmbH](#)
- (31) Site internet de la *Rote Liste*. Consulté le 22 décembre 2021. Disponible sur : [Domicile \(rote-liste.de\)](#)
- (32) Site internet de la *Fachinfoservice*. Consulté le 22 décembre 2021. Disponible sur : [Domicile \(fachinfo.de\)](#)
- (33) Loi allemande sur la promotion des médicaments. Consulté le 22 décembre 2021. Disponible sur : [HWG - Loi sur la publicité dans le domaine de la santé \(gesetze-im-internet.de\)](#)
- (34) Loi allemande contra la concurrence déloyale. Consulté le 23 décembre 2021. Disponible sur : [UWG - Loi contre la concurrence déloyale \(gesetze-im-internet.de\)](#)
- (35) *Blaue Hande – BfArM und Paul Ehrlich Institut* (Communiqué de la BfArM et du PEI sur la *Blaue Hande*). Publié le 1/12/2016. Consulté le 23 décembre 2021. Disponible sur : [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Flyer\\_BlaueHand.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Flyer_BlaueHand.pdf?__blob=publicationFile&v=4)
- (36) Site internet de l'agence *Verpackungsregister*. Consulté le 23 décembre 2021. Disponible sur : [Central Agency Packaging Register \(verpackungsregister.org\)](#)



- (37) Site internet de la *Grüne Punkt*. Consulté le 23 décembre 2021. Disponible sur : [Accueil | Le point vert \(gruener-punkt.de\)](#)
- (38) Site internet de l'AIFA. Consulté le 26 décembre 2021. Disponible sur : [Italian Medicines Agency \(aifa.gov.it\)](#)
- (39) La Procédure centralisée- site internet de l'AIFA. Consulté le 29 décembre 2021. Disponible sur : [Centralised authorisation procedure | Italian Medicines Agency \(aifa.gov.it\)](#)
- (40) Décret Législatif du 24 avril 2006 n.219. Consulté le 29 décembre 2021. Disponible sur : [DECRETO LEGISLATIVO 24 aprile 2006, n. 219 - Normattiva](#)
- (41) Département des Autorisations des médicaments – site internet de l'AIFA. Consulté le 2 janvier 2022. Disponible sur: [Medicinal Products Authorisation Department | Italian Medicines Agency \(aifa.gov.it\)](#)
- (42) « Mise en œuvre de la directive 2001/83/CE (et des directives modificatives ultérieures) instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et de la directive 2003/94/CE ». Consulté le 2 janvier 2022. Disponible sur : [Dlgs 219/2006 - Attuazione della direttiva 2001/83/CE \(e successive direttive ... \(camera.it\)](#)
- (43) Portail en ligne de l'AIFA. Consulté le 2 janvier 2022. Disponible sur : [AIFA - Servizi Online](#)
- (44) Journal Officiel italien. Consulté le 4 janvier 2022. Disponible sur : [Gazzetta Ufficiale](#)
- (45) Site internet de l'Agenzia Farmaco. Consulté le 29 décembre 2021. Disponible sur : [Login \(agenziafarmaco.gov.it\)](#)
- (46) Requis pour autorisation des conférences et congrès – site internet de l'AIFA. Consulté le 29 décembre 2021. Disponible sur: [Requests for authorisation of conferences and meetings | Italian Medicines Agency \(aifa.gov.it\)](#)

- (47) Requis concernant le SIS Codes – Déclaration officielle – site internet de l’AIFA. Consulté le 29 décembre 2021. Disponible sur : [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/aifa\\_sis\\_en\\_apr2011\\_0.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/aifa_sis_en_apr2011_0.pdf)
- (48) Journal Officiel italien Série Générale n. 156 du 7 juillet 2006. Consulté le 4 janvier 2022. Disponible sur : <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2006/07/07/06A06166/sg>
- (49) Journal Officiel italien Série Générale n.161 du 19 mars 2020. Consulté le 4 janvier 2022. Disponible sur : <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2020/03/19/72/sg/pdf>
- (50) "*Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2007)*" (Dispositions relatives à la formation du budget annuel et pluriannuel de l’Etat (loi de finances 2007) - Loi italienne du 27 décembre 2006, n.296. Consulté le 6 janvier 2022. Disponible sur : [L 296/2006 \(camera.it\)](https://www.camera.it/legge/2006/296)
- (51) Journal Officiel italien Série Générale n.165 du 18 juillet 2014. Consulté le 4 janvier 2022. Disponible sur : <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2014/07/18/165/sg/pdf>
- (52) Site internet de l’IPZS. Consulté le 5 janvier 2022. Disponible sur : [Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Portale \(ipzs.it\)](https://www.ipzs.it/)
- (53) “AIFA - *italian blue-box requirements to appear in the outer labelling of centralised medicinal products for human use on the italian market*“ (AIFA – *Blue box* italienne exigences devant figurer sur l’étiquetage extérieur des médicaments centralisés à usage humain sur le marché italien). Consulté le 5 janvier 2022. Disponible sur : [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/ITALIAN\\_BLUE\\_BOX\\_REQUIREMENTS\\_EN\\_02.04.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307543/ITALIAN_BLUE_BOX_REQUIREMENTS_EN_02.04.2021.pdf)
- (54) Portail pour création des *bollini* – site internet de l’IPZS. Consulté le 6 janvier 2022. Disponible sur : [Portale Bollini Farmaceutici - Autenticazione \(ipzs.it\)](https://www.ipzs.it/)
- (55) La Traçabilité des médicaments – site internet du ministère de la Santé italien. Consulté le 6 janvier 2022. Disponible sur : [Tracciabilità del farmaco \(salute.gov.it\)](https://www.salute.gov.it/)

- (56) Le Principe du Service Sanitaire italien – site internet du ministère de la Santé italien. Consulté le 6 janvier 2022. Disponible sur : [I principi del Servizio sanitario nazionale \(SSN\) \(salute.gov.it\)](#)
- (57) Plateforme du NSIS italien. Consulté le 7 janvier 2022. Disponible sur : [NSIS-\(sanita.it\)](#)
- (58) Site internet de l'UNIFARM. Consulté le 7 janvier 2022. Disponible sur : [Laboratory - UNIFARM](#)
- (59) Site internet de l'Unipharm S.p.A. Consulté le 7 janvier 2022. Disponible sur : <https://www.unifarm.it/>
- (60) Site internet du Farmadati. Consulté le 7 janvier 2022. Disponible sur : [Farmadati Italia - Banca Dati del Farmaco, Parafarmaco e Dispositivo Medico](#)
- (61) Journal Officiel italien Série Générale n.101 du 3 mars 2014. Consulté le 4 janvier 2022. Disponible sur : <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2014/05/03/101/sg/pdf>
- (62) Accès au portail en ligne « *Front-End carenze* » de l'AIFA. Consulté le 29 décembre 2021. Disponible sur : [Attivazione Front End carenze \(aifa.gov.it\)](#)
- (63) *Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (Testo rilevante ai fini del SEE)* (Règlement (CE) n o 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). Consulté le 29 décembre 2021. Disponible sur : [EUR-Lex - 32004R0726 - IT \(europa.eu\)](#)
- (64) Site internet de *Farmaindustria*. Consulté le 7 janvier 2022. Disponible sur: [Farmindustria – Associazione delle imprese del farmaco – aderente a Confindustria](#)
- (65) Questions/Réponses de l'AIFA sur le dépôt du matériel promotionnel en Italie. Consulté le 4 janvier 2022. Disponible sur : [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/Q%26A\\_23.06.2016.pdf/3e7849f6-5f5b-0690-97e2-40e8f9063340](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/516919/Q%26A_23.06.2016.pdf/3e7849f6-5f5b-0690-97e2-40e8f9063340)

- (66) La législation de la PV – site internet de l’AIFA. Consulté le 7 janvier 2022.  
Disponible sur : [Legislation - Pharmacovigilance | Italian Medicines Agency \(aifa.gov.it\)](#)
- (67) Les Dépositaires et les grossistes – site internet du ministère de la Santé italien.  
Consulté le 8 janvier 2022. Disponible sur : [Depositari e grossisti \(salute.gov.it\)](#)

Annexe 1

Meldung der/des Stufenplanbeauftragten  
nach §63a Absatz 3 Arzneimittelgesetz (AMG)

Stufenplanbeauftragte/r

Pharmazeutisches Unternehmen	Name, Vorname	Adresse des Pharmazeutischen Unternehmens	Bei Meldung durch Dienstleister: Adresse des Dienstleisters	24h-Erreichbarkeit (Tel.)	E-Mail-Adresse	Meldung gültig ab:
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....

Die zu meldende Person ist angestellt bei →  Pharmazeutischem Unternehmen →  Dienstleister.....

¶

Stellvertretende/r Stufenplanbeauftragte/r

Pharmazeutisches Unternehmen	Name, Vorname	Adresse des Pharmazeutischen Unternehmens	Bei Meldung durch Dienstleister: Adresse des Dienstleisters	24h-Erreichbarkeit (Tel.)	E-Mail-Adresse	Meldung gültig ab:
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....

Die zu meldende Person ist angestellt bei →  Pharmazeutischem Unternehmen →  Dienstleister.....

Bitte beachten Sie, dass eine Meldung des Stufenplanbeauftragten auch an die zuständige Landesbehörde und ggf. an das Paul-Ehrlich-Institut erfolgen muss!

Fin de section verrouillée

Wenn Sie eine Änderung der/des Stufenplanbeauftragten vornehmen möchten, nutzen Sie bitte das Formular [Meldung einer Änderung der/des Stufenplanbeauftragten](#)

[www.bfarm.de/datenschutzerklaerung](http://www.bfarm.de/datenschutzerklaerung)


## Annexe 2

### Anlage A - Zuteilungen von PZN

- Verwenden Sie dieses Formular bitte, wenn Sie - im Vorfeld einer Meldebildung -  
Pharmazentralnummern (PZN) für Ihre Artikel möchten und sich erst später für die Veröffentlichung  
der Artikelnummern entscheiden.  
- Bitte füllen Sie das Formular elektronisch aus (nicht handschriftlich).  
- Fügen Sie diesem Formular bitte ein Aufzugsdeckblatt bei.

Prüfen

Formular leeren



**Auftraggeber**

**Produktname**

**Darreichungsform**

**Menge und Einheit**

**Arzneimittel**

Postungsgüte Artikeltyp  **Standard**  Klinikpackung  Klinikbaustein

**nein**  **ja**  Schütware  Pandemieartikel  Ärztemuster gem. AMG

**Neukunde**

**Kunden-Nr.**

---

**Produktname**

**Darreichungsform**

**Menge und Einheit**

**Arzneimittel**

Postungsgüte Artikeltyp  **Standard**  Klinikpackung  Klinikbaustein

**nein**  **ja**  Schütware  Pandemieartikel  Ärztemuster gem. AMG

---

**Produktname**

**Darreichungsform**

**Menge und Einheit**

**Arzneimittel**

Postungsgüte Artikeltyp  **Standard**  Klinikpackung  Klinikbaustein

**nein**  **ja**  Schütware  Pandemieartikel  Ärztemuster gem. AMG

---

**Produktname**

**Darreichungsform**

**Menge und Einheit**

**Arzneimittel**

Postungsgüte Artikeltyp  **Standard**  Klinikpackung  Klinikbaustein

**nein**  **ja**  Schütware  Pandemieartikel  Ärztemuster gem. AMG

---

**Produktname**

**Darreichungsform**

**Menge und Einheit**

**Arzneimittel**

Postungsgüte Artikeltyp  **Standard**  Klinikpackung  Klinikbaustein

**nein**  **ja**  Schütware  Pandemieartikel  Ärztemuster gem. AMG

---

**Produktname**

**Darreichungsform**

**Menge und Einheit**

**Arzneimittel**

Postungsgüte Artikeltyp  **Standard**  Klinikpackung  Klinikbaustein

**nein**  **ja**  Schütware  Pandemieartikel  Ärztemuster gem. AMG

---

**Produktname**

**Darreichungsform**

**Menge und Einheit**

**Arzneimittel**

Postungsgüte Artikeltyp  **Standard**  Klinikpackung  Klinikbaustein

**nein**  **ja**  Schütware  Pandemieartikel  Ärztemuster gem. AMG

---

**Produktname**

**Darreichungsform**

**Menge und Einheit**

**Arzneimittel**

Postungsgüte Artikeltyp  **Standard**  Klinikpackung  Klinikbaustein

**nein**  **ja**  Schütware  Pandemieartikel  Ärztemuster gem. AMG

---

**Produktname**

**Darreichungsform**

**Menge und Einheit**

**Arzneimittel**

Postungsgüte Artikeltyp  **Standard**  Klinikpackung  Klinikbaustein

**nein**  **ja**  Schütware  Pandemieartikel  Ärztemuster gem. AMG

---

Hinweise - Die Zuteilung von PZN gilt für maximal zwei Jahre. Mit Fristablauf fallen diese PZN wieder an die IFA GmbH zurück und können für andere Zwecke verwendet werden.

Die Zuteilung erfolgt vorbehaltlich der Erfüllung sämtlicher Voraussetzungen zur Aufnahme in die IFA-InfoBank.

Zur Aufnahme in die IFA-InfoBank ist Anlage B - Artikelbeschreibungen erforderlich.

Wenn PZN nicht mehr in den IFA-InfoBanken geführt, fallen auch diese PZN an die IFA GmbH zurück.

Den Produktnamen bitte angefügt in Großbuchstaben angeben. Die IFA GmbH ist berechtigt, die Darstellung in der IFA-Catalog, z. B. Abdrungen, Reihenfolge von Beschriftungselementen etc. in Übereinstimmung mit entsprechenden Richtlinien anzupassen.

Informationsblatt für Arzneimittelhersteller - IFA GmbH

Stand: 01.07.2018

Seite 1 von 1

## Annexe 3



CONTRACT NUMBER

*Assigned by ACS*

### Cooperation Agreement

*As of: 08 November 2009*

between

[Redacted area containing three lines of text, likely the name and address of the client]

**(Client)**

and

ACS PharmaProtect GmbH,  
represented by its management,  
Taubenstrasse 20, 10117 Berlin, Germany

**(ACS)**

## Annexe 4

### SIS Code Data Form

Company	Holder (National Procedure) <input type="checkbox"/> Holder (Community procedures) <input type="checkbox"/> Manufacturer <input type="checkbox"/> ASMP Holder <input type="checkbox"/> Dealer <input type="checkbox"/> Legal Representative <input type="checkbox"/> Other (specify)
Foreign Company	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Foreign Country	
Tax Code (if applicable)	
Company Name	
Company abridged name (or trademark)	
e-mail	
Certified e-mail address (if applicable)	
Complete registered office address	
ZIP code	
City	
County/District	
Phone number	
FAX number	
Complete operating address (If it is different from legal address)	
City, (operating)	
ZIP code (operating)	
County/District (operating)	



AIFA - Ufficio Informazione Medico Scientifica



**MODULO DI DEPOSITO DEL MATERIALE PROMOZIONALE (MP)  
AI SENSI DELL'ART. 120 DLgs 219/2006**

**1. ANAGRAFICA:**

1.1 **MEDICINALE:**  **AIC N.°**

1.2 **PRINCIPIO/I ATTIVO/I:**

1.3 **TITOLARE AIC\***

**CODICE CONFEZIONE/I:\***

**CODICE ATC:\***

1.4 **NOME AZIENDA CHE DEPOSITA**

1.4.1 **IN QUALITA' DI:**

**1.5 REFERENTE DELL' INFORMAZIONE MEDICO SCIENTIFICA (IMS)**

AZIENDA

COGNOME  NOME

TEL.\*  E MAIL\*

FAX  PEC

**1.6 INDIRIZZO SEDE LEGALE PER EVENTUALI COMUNICAZIONI**

AZIENDA\*

INDIRIZZO \*

C.A.P.\*  CITTA\*  Prov.

1.7 **CODICE DI DEPOSITO AZIENDA**

**Attenzione, non sono stati compilati tutti i campi obbligatori evid**

## 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.*