

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2015/2016

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le Vendredi 4 Décembre 2015 à POITIERS
par Monsieur **HERBRETEAU Julien**
Né le 2 Juillet 1983

La soumission électronique des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments en Europe : état des lieux et perspectives
--

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Madame le Docteur RAGOT Stéphanie, Maître de Conférences

Monsieur le Docteur CHEVALLIER Guillaume, Pharmacien

Directeur de thèse : Madame le Docteur RAGOT Stéphanie



Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2015-2016

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwyn, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Remerciements

Aux membres du jury:

Monsieur le Professeur Bernard Fauconneau :

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'évaluer mon travail, recevez l'expression de ma profonde gratitude.

Madame le Docteur Stéphanie Ragot :

Pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de participer à ce jury, recevez également l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Guillaume Chevallier :

Pour avoir accompagné mes premiers pas dans l'industrie pharmaceutique, pour ta bienveillance envers moi, pour la confiance que tu m'as accordée et pour avoir accepté de me guider dans l'élaboration de cette thèse, je te témoigne ma sincère reconnaissance.

A mes proches :

A Clara, ma fille :

Toi qui es née pendant ma deuxième année de Pharmacie, je voudrais te remercier d'être mon moteur et surtout te dire que tu me manques énormément pendant ces longues semaines passées à Paris et Strasbourg. Je t'aime mon cœur.

A Marion, ma compagne :

Je te remercie de m'avoir permis de retrouver un équilibre dans ma vie, de m'avoir réappris le sens du mot aimer. Merci aussi pour ta compréhension et ta patience. Tu me manques aussi beaucoup. Je t'aime mon chaton.

A mes parents :

Vous qui avez toujours été là pour moi dans les bons mais aussi les mauvais moments, vous qui m'avez donné les moyens de reprendre ma vie professionnelle en main, je tiens à vous associer à cette thèse car sans vous et votre soutien rien n'aurait été possible.

A Vincent, mon frère :

Malgré la distance, sache que tu gardes une place particulière dans mon cœur et que l'arrivée de ton enfant me remplit de joie.

A Corinne et Patrice, mes beaux-parents :

Je tiens à vous remercier de m'avoir toujours accueilli à bras ouverts ainsi que pour votre gentillesse et votre soutien.

A la «Team », Rodrigue, Laurent et Louis-Maxime :

Merci pour ces 5 années passées en votre compagnie. Cela restera de très bons souvenirs de cours, révisions mais surtout de soirées. Vous serez toujours les bienvenus peu importe l'endroit où ma vie professionnelle m'emmènera.

A mes autres amis, collègues de promotion ou de stage :

Vos rencontres auront égayé mes 5 années sur Poitiers, je ne vous oublierai pas.

Table des Matières

Table des Matières	5
Liste des Figures	8
Liste des Tableaux	8
Liste des Annexes	8
Liste des Abréviations	9
Introduction.....	12
1 - Notions fondamentales relatives à la soumission électronique des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain	13
1.1 - L'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain.....	13
1.2 - La soumission des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain.....	17
1.3 - La soumission électronique des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain	17
1.4 - Les formats de soumission des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain en Europe	18
1.4.1 - Le Common Technical Document (CTD)	18
1.4.1.1 - Le module 1 du Common Technical Document.....	19
1.4.1.2 - Le module 2 du Common Technical Document.....	22
1.4.1.3 - Le module 3 du Common Technical Document.....	23
1.4.1.4 - Le module 4 du Common Technical Document.....	25
1.4.1.5 – Le module 5 du Common Technical Document	25

1.4.2 - L'électronic Common Technical Document (eCTD).....	26
1.4.3 Le format Non eCTD electronic Submission (NeeS).....	27
1.5 - Les organisations contribuant à l'amélioration des formats de soumission	28
1.5.1 - L'International Conference on Harmonisation (ICH).....	28
1.5.2 - Le groupe de travail ICH M2	29
1.5.3 - L'eSubmission Change Management Board (eSubmission CMB).....	29
1.6 - Les Procédures d'enregistrement des médicaments à usage humain en Europe	30
1.6.1 - Les procédures communautaires	30
1.6.1.1 - La procédure centralisée (CP)	30
1.6.1.2 - La procédure par reconnaissance mutuelle (MRP).....	35
1.6.1.3 - La procédure décentralisée (DCP).....	37
1.6.2 - Les procédures nationales	41
1.7 - Organes décisionnels européens intervenant au cours des procédures communautaires	41
1.7.1 - L'European Medicines Agency (EMA).....	41
1.7.2 - Le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)	44
1.7.3 - Le Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures/Human (CMDh)	44
1.7.4 - Le Heads of Medicines Agencies (HMA)	45
1.8 - Les portails de soumission électronique en Europe.....	45
1.8.1 - La Common European Submission Platform (CESP).....	46
1.8.2 - Le portail eGateway	47
1.9 - Les Application Forms et les Application Forms électroniques	48
1.9.1 - Les Application Forms (AF)	48
1.9.1.1 Application Form dans le cadre d'une demande d'AMM initiale	48

1.9.1.2 Application Form dans le cadre d'une variation d'AMM.....	52
1.9.1.3 Application Form dans le cadre d'un renouvellement d'AMM	54
1.9.2 - Les Application Forms électroniques (eAF)	55
1.10 - Le Common Repository ou Référentiel Commun	57
1.11 - Le PSUR ou Periodic Safety Update Report et le PSUR Repository	57
1.11.1 - Les PSURs	57
1.11.2 - Le PSUR Repository.....	58
2 - Présentation de la feuille de route de la soumission électronique en Europe diffusée par l'EMA	60
3 - Historique de la mise en place des améliorations de la soumission électronique en Europe jusqu'à aujourd'hui (Juillet 2015)	63
3.1 - Les formats de soumission	63
3.2 - Les médias de soumission	69
3.3 - Les Application Forms électroniques.....	73
3.4 - Le Common Repository	74
3.5 - Le PSUR Repository	74
4 - Perspectives d'améliorations de la soumission électronique en Europe prévues par l'EMA à compter d'Août 2015	76
4.1 - Les formats de soumission	76
4.2 - Les médias de soumission	79
4.3 - Les Application Forms électroniques.....	81
4.4 - Le Common Repository	82
4.5 - Le PSUR Repository	83

Conclusion	84
Références Bibliographiques	86
Références bibliographiques non citées.....	87
Annexes	91

Liste des Figures

Figure 1 : Structure du CTD	19
Figure 2 : Visualisation d'une séquence eCTD via un logiciel spécifique	27
Figure 3: Déroulement d'une procédure centralisée.....	34
Figure 4 : Déroulement d'une procédure par reconnaissance mutuelle	37
Figure 5 : Déroulement d'une procédure décentralisée	40
Figure 6: La feuille de route de la soumission électronique de l'EMA	60
Figure 7: La feuille de route relative aux formats de soumission électronique.....	76
Figure 8: La feuille de route relative aux portails de soumission européens.....	79
Figure 9: Capture d'écran de la page d'accueil du portail de soumission électronique eGateway	80
Figure 10: Capture d'écran de la page d'accueil du portail de soumission électronique CESP 2.0	81
Figure 11: Feuille de route relative aux Application Forms électroniques	81
Figure 12: Feuille de route relative à l'usage du Common Repository	82
Figure 13: Feuille de route relative à l'usage du PSUR Repository	83

Liste des Tableaux

Tableau I : Les étapes de création de la feuille de route de la soumission électronique de l'EMA.....	61
Tableau II : Etat des lieux des médias de soumission des pays de l'EEE dans le cadre d'une demande d'AMM initiale par procédure nationale, décentralisée ou par reconnaissance mutuelle	71
Tableau III : Etat des lieux des documents au format papier demandé par les différents états membres de l'EEE pour une procédure décentralisée ou par reconnaissance mutuelle	72

Liste des Annexes

Annexe 1: Plan du module 1 européen 2.0 du CTD	91
Annexe 2 : Plan du Module 2 du CTD	92
Annexe 3 : Plan du Module 3 du CTD	93
Annexe 4 : Plan du Module 4 du CTD	96
Annexe 5 : Plan du Module 5 du CTD	97
Annexe 6 : Exemple du contenu d'un fichier XML utilisé pour générer pour l'enveloppe d'un eCTD .	99
Annexe 7 : Table des matières d'une Application Form pour une demande d'AMM initiale.....	100
Annexe 8 : Application Form pour une demande de renouvellement d'AMM	101
Annexe 9 : Application Form pour une demande de variation d'AMM	108
Annexe 10 : Table des matières d'un PSUR.....	118
Annexe 11 : Exemple de résumé d'un rapport d'évaluation public européen (EPAR) : Keppra®	120

Liste des Abréviations

AF: Application Form

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

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

BPC: Bonnes Pratiques Cliniques

BPL: Bonnes Pratiques de Laboratoire

CANDA: Computer Assistance New Drug Application

CAP: Centrally Authorised Product

CAT: Committee for Advanced Therapy

CEN: Comité Européen de Normalisation

CESP: Common European Submission Platform

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

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

CMS: Concerned Member State

COMP: Committee for Orphan Medicinal Products

CP: Centralised Procedure

CTD: Common Technical Document

CVMP: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

DAMOS: Drug Application Methodology with Optical Storage

DAR: Draft Assessment Report

DCP: Decentralised Procedure

eAF: electronic Application Form

eCTD: electronic Common Technical Document

EEE: Espace Economique Européen

EFPIA: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

EMA: European Medicines Agency

ENCePP: European Network of Centers for Pharmacoepidemiology

EPAR: European Public Assessment Report

ESTRI: Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information

eSubmission CMB: eSubmission Change Management Board

EURD: European Union Reference Dates

EURS: Extedo Universal Review System

EUTMB: European Union Telematic Management Board

FDA: Food and Drug Administration

GVP: Good Pharmacovigilance Practices

HL7: Health Level Seven

HMA: Heads of Medicines Agencies

HMPC: Committee on Herbal Medicinal Products

ICH: International Conference on Harmonisation

MANSEV: Market Authorisation by Network Submission and Evaluation

ISO: International Organization for Standardization

MERS: Multiagency Electronic Regulatory Submission

MRP: Mutual Recognition Procedure

NAP: National Authorised Product

NCA: National Competent Authority

NeeS: Non eCTD electronic Submission

OGM: Organisme Génétiquement Modifié

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PDCO: Paediatric Committee

PDF: Portable Document Format

PIM: Product Information Manager

PIP: Plan d'Investigation Pédiatrique

PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PrAR: Preliminary Assessment Report

PSUR: Periodic Safety Update Report

PSUSA: Periodic Safety Update Report Single Assessment

RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit

RMS: Reference Member State

RTE: Rich Text Format

SEDAMM: Soumission Electronique des Dossiers d'AMM

TIG: Telematics Implementation Group

TIGes: Telematics Implementation Group for electronic submission

TSG: Telematics Support Group

XML: Extensible Markup Language

Introduction

Le médicament est un produit de consommation très particulier. Il peut en effet, lorsqu'il est bien utilisé, rétablir les fonctions physiologiques d'un individu mais peut également, lorsqu'il est utilisé à tort, causer des dommages parfois fatals. En 1965, suite à différents scandales sanitaires et afin d'éviter d'autres tragédies, la Commission Européenne a instauré un système visant à mettre sur le marché des médicaments de qualité, sûrs et efficaces. Ce système, qui repose sur une évaluation scientifique objective, est l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), rendue préalablement nécessaire à toute commercialisation d'un médicament sur le territoire d'un des pays-membres de la Communauté Européenne. Cette AMM a depuis bien évolué et se fait maintenant, en plus de l'échelle nationale, à l'échelle communautaire. Les procédures d'évaluation des dossiers d'AMM ont également pris une dimension multi-Etats avec la création de trois procédures communautaires en plus des procédures nationales. Cette évolution s'est également étendue à d'autres domaines, notamment aux formats de soumission des dossiers de demande d'AMM ainsi qu'aux médias de soumission de ces dossiers. Elle tend aujourd'hui vers la mise en place de formats électroniques et vers un mode de transmission dématérialisé.

Cette thèse a pour objectif de présenter les mises en place passées, présentes et à venir au sujet de la soumission électronique des dossiers d'AMM telle que l'EMA et les organisations représentant l'industrie pharmaceutique l'ont imaginé. Après avoir introduit les notions importantes à connaître pour pouvoir aborder la soumission électronique dans la [partie 1](#), je vous présenterai dans la [partie 2](#) la feuille de route de la soumission électronique de l'EMA. Ce document récapitule toutes les implémentations à ce sujet prévues ou effectuées par l'EMA entre début 2013 et fin 2018. Je détaillerai ensuite dans la [partie 3](#) les implémentations effectuées jusqu'à la date de rédaction de cette thèse, à savoir Juillet 2015 puis les implémentations prévues par l'EMA d'ici fin 2018. Je conclurai cette thèse par un commentaire des orientations de la soumission électronique prises par l'EMA.

1 - Notions fondamentales relatives à la soumission électronique des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain

1.1 - L'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain

Actuellement, en Europe, la commercialisation d'un médicament est conditionnée à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette AMM est accordée par une commission d'évaluation scientifique si le médicament potentiel s'inscrit dans une stratégie thérapeutique et répond aux normes de Qualité, Sécurité et Efficacité en vigueur. Ainsi, à travers ces trois aspects, les renseignements liés à la fabrication du principe actif, du produit fini, les contrôles mis en place aux différentes étapes de cette fabrication (Qualité), les données non-cliniques liées à la toxicologie, pharmacocinétique et pharmacologie (Sécurité) et les données cliniques (Efficacité) sont soumises aux autorités de santé compétentes qui évaluent alors le rapport Bénéfice/ Risque du produit.

Si le candidat-médicament présente une balance penchant vers les bénéfices thérapeutiques tout en garantissant la sécurité des patients, une AMM, renouvelable, est alors accordée pour une durée de 5 ans voire même dans certains cas pour une durée illimitée. Cette AMM n'est pas pour autant définitive et le rapport Bénéfice/Risque est régulièrement réévalué en fonction de nouvelles données de pharmacovigilance collectées durant la phase de commercialisation. Ainsi, au cours du cycle de vie d'un médicament, une AMM peut être modifiée (ajout ou suppression d'indications thérapeutiques par exemple) voire même suspendue. La commercialisation du médicament est alors provisoirement arrêtée jusqu'à ce que le laboratoire détenteur de l'AMM apporte de nouvelles preuves scientifiques conduisant à une réévaluation du rapport Bénéfice/Risque. Si ce rapport redevient favorable après examens des preuves apportées, l'AMM reprendra et le médicament pourra être à nouveau commercialisé. Dans le cas contraire, l'AMM sera retirée. Une AMM n'est donc pas figée mais en perpétuelle évolution. Il est important de noter qu'aucune considération économique n'est prise en compte au moment de l'évaluation de ces données. Le prix du médicament et son remboursement par la collectivité sont débattus par d'autres comités.

Bien qu'absolument nécessaire et obligatoire avant toute commercialisation, l'AMM telle que nous la connaissons aujourd'hui n'a pourtant pas toujours existé. Jusque dans les années 1960, les candidats-médicaments devaient seulement obtenir un visa après dépôt, auprès du ministère de la santé, d'un simple dossier scientifique et technique qui reprenait sommairement les caractéristiques pharmacologiques et cliniques du produit. Suite au dépôt de ce dossier, des spécialistes hospitalo-universitaires se réunissaient et statuaient sur les vertus du produit et le considéraient comme efficace ou non dans certaines indications thérapeutiques le plus souvent sans preuve clinique objective mais en se basant surtout sur la notoriété du laboratoire commercialisant ce nouveau médicament.

De telles permissivités ont conduit au tristement célèbre scandale du Thalidomide au début des années 1960. Ce médicament largement commercialisé en Europe par le laboratoire Grünenthal dès 1956 sous les différents noms de Stalinon® ,Distaval®, Tensival®, Asmaval® ou Softenon® était utilisé afin de traiter les nausées et vomissements de la femme enceinte et était également prescrit pour son effet sédatif. En 1961, devant la recrudescence de cas de phocomélie, c'est-à-dire de non formation des membres avec des mains ou des pieds malformés directement attachés au tronc, chez des enfants dont les mères avaient pris du Thalidomide, l'alerte est donnée quant à l'utilisation de ce produit.

En effet, alors que ce type de malformation était très peu fréquente, entre 5 et 10 000 cas ont été recensés en quelques mois. Devant ce désastre, et lorsqu'il a été établi que le Thalidomide était en cause en 1961, le produit a été immédiatement retiré du marché et des études ont été menées afin de comprendre les mécanismes de genèse de ces nombreuses malformations. Ces études ont permis de mettre en évidence que le Thalidomide perturbe la formation des tissus fœtaux notamment entre le quatrième et le sixième mois, période où il était le plus utilisé par les femmes enceintes à cause des fortes nausées relatives à ce stade de la grossesse. Elles ont malgré tout permis de trouver une autre utilité au Thalidomide car il s'est avéré efficace dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques et d'hémopathies malignes. Ces études, qui se seraient révélées bien utiles pour juger de la véritable balance Bénéfice/Risque de ce médicament avant sa commercialisation, ont donc été réalisées a posteriori de la mise sur le marché. En effet, dans les années 1950, les études cliniques et non-cliniques dans le cadre de l'obtention du visa de

commercialisation étaient facultatives et très limitées tant sur le nombre de patient que de la durée de suivi, lorsqu'elles étaient menées.

Suite à ce désastre sanitaire, la Commission Européenne a décidé de légiférer afin de mieux réglementer la mise sur le marché des médicaments et d'éviter qu'un tel drame ne se renouvelle. C'est ainsi que le 26 Janvier 1965, la directive 65/65/CE¹ est promulguée. Cette directive, qui en plus de définir le champ d'application de certains termes tels que *spécialité pharmaceutique*, *médicament* et *substance*, pose les bases de l'AMM telle que nous la connaissons aujourd'hui et la rend obligatoire avant toute mise sur le marché. De nombreux critères scientifiques et techniques sont maintenant obligatoirement évalués lors de toute demande d'AMM comme la composition et la synthèse de chaque substance active utilisée pour la réalisation du produit fini, les méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini, les résultats d'études physico-chimiques, biologiques, microbiologiques mais aussi pharmacologiques et toxicologiques tant au niveau clinique que non clinique. De plus, la Commission Européenne impose aux états-membres de refuser de délivrer une AMM pour un produit potentiellement dangereux pour la santé humaine et d'appliquer ainsi le principe de précaution. Ce texte ne s'applique à l'époque qu'à des procédures nationales, c'est à dire pour une mise sur le marché dans un seul état-membre à la fois avec un dépôt auprès des autorités de santé de ce pays. Il prévoit une procédure de 120 jours qui peut éventuellement être prolongée de 90 jours et permet, si tous les critères sont remplis, de délivrer une AMM pour 5 ans renouvelable après réexamen du dossier mis à jour. La Commission Européenne laisse alors 18 mois aux états-membres pour se mettre en conformité avec la réglementation.

Le 20 mai 1975, la directive 75/318/CEE² vient compléter le dispositif afin de préciser les données et documents évalués par les autorités de santé pour toute demande d'AMM. Elle donne également des instructions supplémentaires sur la tenue des essais cliniques, non cliniques et définit les procédures d'enregistrement, leurs timings et leurs durées. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ([voir section 1.4.1.1](#)) est défini et mis en place.

En application de cette directive et sous l'impulsion de Simone Veil, la France a choisi de mettre en place une commission d'AMM indépendante. Celle-ci est

¹ Directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janv. 1965 (J.O.C.E n°22 du 9 févr. 1965).

² Directive 75/318/CEE du Conseil du 20 mai 1975 (J.O.C.E L-147 du 9 juin 1975).

composée de médecins, pharmaciens, biologistes et scientifiques à la fois praticiens hospitaliers ou universitaires, voire les deux, volontaires et bénévoles. Ces professionnels de santé d'horizons différents sont chargés d'expertiser et d'évaluer les demandes d'AMM formulées par les laboratoires pharmaceutiques. La commission a été ensuite rattachée à l'Agence du Médicament, lors de la création de cette dernière en 1993.

Ces deux lois, bien que plusieurs fois amendées, sont restées les véritables références au sujet des AMM jusqu'en 2001, date à laquelle la directive 2001/83/CE³ fut promulguée à son tour. Celle-ci abroge les deux précédentes et a été établie dans un souci d'harmonisation des pratiques dans les différents états-membres. Elle reprecise les critères à respecter par les laboratoires pharmaceutiques en matière de Qualité, Sécurité et Efficacité afin de mieux appréhender les bénéfices et risques inhérents aux candidats-médicaments. Elle reprend les définitions des termes comme *spécialité pharmaceutique*, *médicament* et *substance* déjà abordés dans la directive 65/65/CEE¹ et définit de nouveaux termes ainsi que le champ d'application de l'AMM. Toutes les étapes de la vie du produit y sont également encadrées comme par exemple la distribution ou la pharmacovigilance.

Enfin, le 31 mars 2004, la directive 2004/27/CE⁴ vient amender le texte de 2001 dans l'optique de renforcer l'objectivité et la transparence de l'évaluation des demandes d'AMM. Elle permet d'affiner les requêtes des autorités aux laboratoires relatives aux demandes d'AMM afin de laisser le moins de place possible à l'interprétation.

Il est important de noter l'évolution et la volonté d'encadrer et sécuriser la procédure d'AMM de la part des autorités depuis les années 1960 qui a mené à l'AMM telle que nous la connaissons actuellement. La directive 2001/83/CE³ est actuellement la législation communautaire de référence en matière d'AMM.

³ Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 nov. 2001 (J.O.C.E L-311/67 du 28 nov. 2001).

⁴ Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 (J.O.C.E L-136/34 du 30 avr. 2004).

1.2 - La soumission des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain

Une soumission est définie comme le dépôt d'un dossier spécifique d'informations sur un produit à une autorité de santé. Ce dossier peut contenir toute sorte de données réglementaires et peut être déposé à l'initiative du laboratoire pour obtenir une AMM initiale, renouveler une AMM ou apporter une variation à une AMM déjà obtenue. Les autorités de santé peuvent également être à l'origine d'une soumission de dossier quand elles souhaitent des informations complémentaires sur un médicament ou candidat-médicament.

1.3 - La soumission électronique des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain

Le concept actuel de soumission électronique et d'utilisation de formats électroniques en Europe est actuellement développé conjointement par des firmes pharmaceutiques, l'EMA et quelques autorités de santé pionnières sous l'égide de l'International Conference on Harmonisation (ICH). Cette dernière a élaboré des règles et requis précis pour instaurer une soumission électronique structurée et de qualité. Le concept de soumission électronique a été bien accueilli par la Commission Européenne qui a décidé, par conséquent, de former le Telematics Implementation Group for electronic submission (TIGes) en 2000 pour coordonner et favoriser la mise en place de ses spécifications techniques.

Les objectifs de la soumission électronique sont nombreux. Ils visent à réduire l'utilisation du papier durant le processus d'échange d'informations entre les laboratoires pharmaceutiques et les autorités de santé ainsi que les frais d'acheminement et l'espace nécessaire à l'archivage. Ils visent aussi à affranchir de la lourdeur administrative, à faciliter l'automatisation de la procédure et l'évaluation des dossiers soumis.

La soumission est dite électronique car les documents fournis sont des fichiers informatiques qui peuvent être transmis aux formats Portable Document Format (PDF), Microsoft® Word (DOCX), Rich Text Format (RTF) ou Extensible Markup Language (XML) et des images aux formats JPEG ou PNG. En Europe, ces documents ne sont pas soumis tels quels mais dans des modules structurés selon le plan du CTD ([voir section 1.4.1](#)). Les formats de soumission électronique européens actuels sont l'electronic Common Technical Document (eCTD) ([voir section 1.4.2](#)) et

le Non eCTD electronic Submission (NeeS) ([voir section 1.4.3](#)). La soumission électronique peut se faire via différents medias comme les portails de soumission électronique ([voir section 1.8](#)), ou l'envoi de CD et DVD.

1.4 - Les formats de soumission des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain en Europe

Avant de soumettre leurs dossiers réglementaires, les laboratoires pharmaceutiques doivent tout d'abord le constituer selon une structure préétablie. En Europe, un laboratoire va devoir suivre un plan de structure CTD mais aura plusieurs possibilités techniques pour soumettre les documents composant le dossier (NeeS, eCTD, papier).

1.4.1 - Le Common Technical Document (CTD)

Le format CTD est un format de dossier servant à la soumission des demandes d'AMM des médicaments. Présenté en Juillet 2000 lors de la conférence ICH de San Diego, il a été créé dans une volonté d'harmonisation des dossiers de soumissions à l'échelle mondiale et est au départ commun au Japon, aux Etats-Unis et à l'Europe. Il favorise ainsi l'échange d'informations réglementaires entre ces 3 régions. Auparavant, les dossiers pouvaient avoir des formats différents tant entre ces trois régions qu'à l'intérieur même de ces régions. Toujours dans un but d'harmonisation globale, de plus en plus d'autres pays adoptent le format CTD ou sont en voie de le faire (Australie, Afrique du sud, Suisse, Moyen-Orient...). Le CTD peut être utilisé dans toutes les procédures (nationales ou européennes) et pour tout type de produit (médicament, vaccin, médicament à base de plantes...) qu'ils soient princeps ou génériques. Son organisation est régie par la guideline ICH M4 relative à l'organisation du CTD⁵. Cette guideline donne le plan de ce format de dossier et explique la marche à suivre afin de le constituer mais ne donne en aucun cas le contenu des documents à fournir.

Le CTD est constitué de 5 modules. Le module 1 est administratif et spécifique à chaque région et/ ou pays. Les documents qu'il contient peuvent donc varier d'une région à une autre. Le plan des modules 2 à 5 sont, eux, identiques quel que soit l'endroit du monde où le CTD est utilisé. Ces modules suivent un plan détaillé et précis ([Voir annexes 2 à 5](#)). Il est important de noter que certaines sections peuvent ne pas avoir à être complétée en fonction du type d'évènement

⁵ International Conference on Harmonisation. Guidance for Industry M4 (R3): Organization of the CTD. 2004..

réglementaire traité. Les évènements réglementaires nécessitant le dépôt d'un dossier pour qu'il soit évalué par les autorités de santé sont les demandes d'AMM initiale, les renouvellements d'AMM, les variations d'AMM, les dépôts de rapport de pharmacovigilance et diverses mesures de suivi en phase de commercialisation. Des évènements réglementaires sont donc présents tout au long du cycle de vie du médicament.

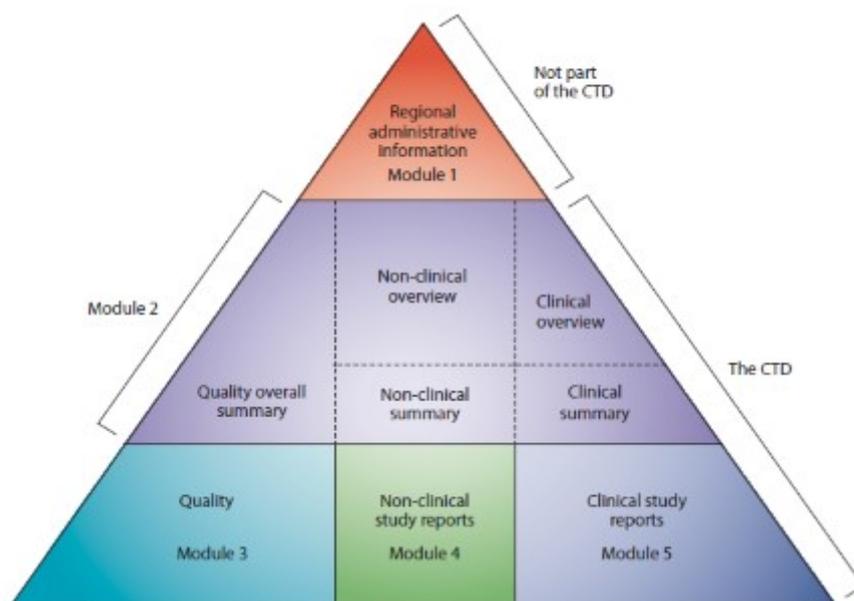


Figure 1 : Structure du CTD (Disponible sur : <http://www.ich.org/products/ctd.html>)

1.4.1.1 - Le module 1 du Common Technical Document

Le module 1 est un module administratif spécifique à chaque région. Il n'entre pas dans le cadre conventionnel du CTD car contrairement aux modules 2 à 5, il n'est pas invariable. Pour les membres de l'Espace Economique Européen (EEE), à savoir les 28 états-membres de l'Union Européenne auxquels s'ajoutent l'Islande, la Norvège et le Liechtenstein, la version européenne du module 1 en vigueur au 1^{er} Juillet 2015 est la version 2.0 ([Voir annexe 1](#)).

Assignée en 1.0, la lettre de couverture sert à introduire la demande d'AMM. Elle récapitule les différents éléments présents dans le dossier et annonce à quel produit l'évènement réglementaire est lié, pour quel dosage et dans quel pays.

En 1.1 se trouve la table des matières du module 1.

L'Application Form (AF), présente dans la section 1.2 du CTD est détaillé en [section 1.9.1](#) de cette thèse.

Dans la section 1.3, l'Information Produit contient le Résumé des Caractéristiques du Produit, la notice du médicament, ses mentions d'étiquetage, la maquette de conditionnement, les infos relatives à l'usage du médicament, le consentement des patients ayant participé aux essais cliniques, les éventuelles Informations Produits déjà approuvées par les autorités et la maquette du conditionnement avec les mentions en braille.

Le RCP est un document standardisé destiné aux professionnels de santé qui répertorie des informations essentielles au sujet d'un médicament à savoir :

- sa dénomination
- sa composition qualitative et quantitative
- sa forme pharmaceutique
- ses données cliniques telles que ses indications thérapeutiques, sa posologie, son mode d'administration, ses contre-indications, les mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, ses interactions avec d'autres médicaments, son utilisation en cas de grossesse et allaitement, ses effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines, ses effets indésirables, et la marche à suivre en cas de surdosage
- ses propriétés pharmacologiques, pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et ses données de sécurité préclinique
- ses données pharmaceutiques comme sa liste d'excipients, ses incompatibilités physico-chimiques, sa durée de conservation, ses modalités de conservation, la nature et contenu de son emballage extérieur et des instructions pour son utilisation, sa manipulation et son élimination
- le titulaire de l'AMM
- son numéro d'AMM
- sa date de première autorisation et de renouvellement de l'AMM
- la date de mise à jour du texte

- ses conditions de prescription et de délivrance

Dans la partie 1.4, les experts intervenant dans les modules 3,4 et 5 sont listés. Leurs parcours professionnels et leurs compétences sont détaillés afin de montrer qu'ils ont une légitimité dans leurs domaines d'expertises. Ils doivent remplir et signer une déclaration incluse dans cette section.

Leur expertise intervient au niveau du :

- Résumé global de la Qualité (section 2.3)
- Résumé global non-clinique (section 2.4)
- Résumé global clinique (section 2.5)

La partie 1.5 traite de cas particuliers comme les extensions d'AMM, les génériques, les biosimilaires ou les médicaments ayant obtenu une AMM conditionnelle.

Dans la section 1.6, une évaluation du risque environnemental qui reprend les risques en rapport avec l'élimination du produit. Deux cas peuvent être dissociés selon si le produit contient des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM) ou non.

Des documents seront inclus dans la section 1.7 seulement si le médicament est orphelin ou voué à le devenir. Un médicament orphelin est un médicament destiné à traiter les maladies orphelines c'est-à-dire touchant moins d'une personne sur 2000.

Dans la section 1.8, *Informations relatives à la pharmacovigilance*, le laboratoire doit décrire le système de pharmacovigilance déployé en phase post-AMM et un plan de gestion des risques doit être inclus afin de minimiser ou éliminer les risques liés à l'utilisation du produit.

Dans la section 1.9, *Informations relatives aux essais cliniques*, le laboratoire doit certifier que les essais cliniques conduits en dehors du territoire de l'Europe ont été menés de façon éthique

Si le médicament est totalement ou en partie à usage pédiatrique, le laboratoire doit fournir dans la sous-section 1.10, *Informations pédiatriques*, un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) pour justifier de l'utilisation pédiatrique.

Des annexes peuvent être ajoutées si besoin dans le module 1 du dossier.

1.4.1.2 - Le module 2 du Common Technical Document

Le module 2 résume le contenu des modules 3, 4 et 5. Il comporte 7 sections et de nombreuses sous sections. Il est régi par les guidelines ICH M4Q(R1) au sujet de la Qualité⁶, ICH M4S(R2) relative à la Sécurité⁷ et ICH M4E(R2) relative à l'Efficacité du médicament⁸. Les experts qui interviennent dans ce module sont ceux cités dans le module 1. Ils vont analyser et juger la pertinence des différentes études.

Situé dans la section 2.3, le résumé global de la Qualité suit le plan du module 3. Il contient uniquement des données contenues dans ce module et en aucun cas de nouvelles données. Il montre une vue d'ensemble de la Qualité à l'évaluateur et met en lumière ses paramètres-clés. Des justifications sont apportées si les guidelines ne sont pas scrupuleusement suivies. Le résumé global de la Qualité est fourni pour chaque principe actif en 2.3.S ainsi que pour le produit fini en 2.3.P en reprenant des données des sections 3.2 S et 3.2 P.

La vue d'ensemble non-clinique, située dans la section 2.4, présente une évaluation critique des rapports d'études non cliniques pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques du médicament. Là aussi, les écarts avec la guideline doivent être justifiés. La stratégie de tests non-cliniques y est expliquée et le respect des bonnes pratiques de laboratoires y est souligné. Les études menées pour déterminer les effets pharmacodynamiques, le mode d'action et les effets indésirables y sont discutées ainsi que toute question qui viendrait à se poser suite à ces études. Les comparaisons inter-espèces du métabolisme et de l'exposition systémique entre l'animal et l'homme effectuées grâce à des paramètres pharmacocinétiques (aire sous courbe, concentration maximale...) y sont argumentées. Les limites et l'utilité des études non-cliniques pour prédire les effets indésirables potentiels chez l'Homme y sont aussi abordées. La durée, la sévérité des effets toxiques et leur degré de réversibilité doivent être évalués afin de garantir la sécurité de l'utilisateur humain.

⁶ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality – M4Q (R1) Quality Overall Summary of Module 2, Module 3 : Quality. 2002.

⁷ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Safety – M4S (R2) Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2, Organisation of Module 4. 2002.

⁸International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Revision of M4E guideline on enhancing the format and structure of Benefit-Risk information in ICH Efficacy - M4E (R2). 2015.

En 2.5, le résumé global clinique est nécessaire afin de fournir une analyse critique des données cliniques contenues dans le CTD. Il doit obligatoirement faire référence aux données fournies dans les résumés cliniques (situés en 2.7), aux rapports d'études individuels ainsi qu'à d'autres études cliniques pertinentes. Il présente les conclusions et conséquences de ces données mais en aucun cas ne les récapitule. Il explique les forces et faiblesses du programme de développement et des résultats d'études. Il permet également d'analyser les bénéfices et risques du médicament dans le cadre d'un usage thérapeutique.

Dans la section 2.6, le résumé non-clinique reprend sous forme de résumés et de tableaux les données de pharmacologie, pharmacocinétique et toxicologie non-cliniques.

Et enfin dans la section 2.7, le résumé clinique fournit un résumé écrit et sous forme de tableaux de toutes les informations cliniques contenues dans le CTD. Il résume les études biopharmaceutiques cliniques et leurs méthodes analytiques associées ainsi que les études de pharmacologie clinique, d'efficacité clinique et de sécurité.

Le module 2 permet d'introduire et de résumer les modules 3, 4 et 5 qui contiennent les données de Qualité, Sécurité et Efficacité évaluées par les autorités. En plus de répertorier les données de façon structurée, le module 2 du CTD permet également, à travers les rapports d'expert inclus dans les sections 2.3, 2.4 et 2.5, de justifier les axes de développement pharmaceutique non clinique et clinique mis en place par le laboratoire. Cela va ainsi permettre aux autorités de santé de mieux comprendre la stratégie du laboratoire et ainsi d'optimiser l'évaluation du rapport Bénéfice/Risque.

1.4.1.3 - Le module 3 du Common Technical Document

Le module 3 correspond au module Qualité. Il est découpé en plusieurs parties, une pour chaque principe actif et une pour le produit fini. Sa structure est décrite dans la guideline ICH M4Q(R1)⁶.

Dans la section 3.2.S, relative au principe actif, on retrouve toutes les informations liées à la substance active et à sa fabrication. On retrouvera ainsi des informations générales (nomenclature, structure, propriétés générales), sur sa fabrication (procédé et contrôles au cours de cette fabrication, le contrôle des matières premières...), sa caractérisation (élucidation de la structure et impuretés),

ses modalités de contrôle (spécification et sa justification, procédure analytique et sa validation, analyse de lots), la comparaison avec les normes ou la substance de référence, le système de fermeture du conditionnement et les études de stabilité de la substance. S'il y a plusieurs substances actives contenues dans le médicament, des sections supplémentaires pour chaque substance seront ajoutés et intitulées 3.2.S.2, 3.2.S.3 etc... .

Puis en 3.2.P, on retrouve les informations liées à la Qualité du produit fini. Sont alors décrits dans cette section, sa composition, son développement pharmaceutique, le développement de son procédé de fabrication, sa fabrication (description du procédé de fabrication et du processus de contrôle), le contrôle des excipients (spécifications, procédures analytiques et leurs validations...), le contrôle du produit fini (spécification et justification de ces spécifications, procédures analytiques et leurs validations, analyse de lots et caractérisation des impuretés), la comparaison avec les normes et substances de référence, le système de fermeture du conditionnement, les données de stabilité résumées, un protocole d'études de stabilité post-AMM, un engagement sur la conduite de ces études et surtout l'ensemble des données de stabilité actuelles.

Dans les appendices de la section 3.2.A, on retrouve des informations sur les installations et équipements de l'usine, les agents biologiques potentiellement contaminants et sur les excipients.

Dans la section régionale 3.2.R, on retrouve des informations additionnelles au sujet des substances ou du produit fini. La section 3.2.R possède un contenu spécifique à chaque région selon les requis du pays ou de la zone géographique

Les références littéraires citées dans le module 3 sont répertoriées dans la section 3.3

L'objectif du module 3 est de présenter les données relatives à la Qualité du médicament de façon ordonnée et transparente. Ainsi, le laboratoire communiquera ces données aux autorités selon le plan préétabli du module 3 du CTD et, si l'AMM lui est accordée, il devra fabriquer le médicament de façon scrupuleusement identique à ce qu'il a décrit dans le dossier de demande d'AMM afin de libérer exclusivement des lots de médicaments parfaitement conformes à l'AMM. Il devra également effectuer des contrôles des matières premières et du produit fini identiques à ceux décrits dans le dossier. Cette conformité est donc gage de Qualité du médicament mais aussi de sa Sécurité et de son Efficacité. En effet, toute

déviations de fabrication par rapport aux données de Qualité produirait alors un médicament non conforme et donc potentiellement dangereux car il ne répondrait plus aux critères de Qualité, Sécurité et Efficacité pour lesquelles le laboratoire a obtenu une AMM. Un laboratoire peut néanmoins proposer des modifications de ces données du module 3 aux autorités compétentes. Ces modifications nécessiteront parfois une évaluation en fonction de l'impact qu'elles ont sur les paramètres de Qualité, Sécurité et Efficacité.

1.4.1.4 - Le module 4 du Common Technical Document

Le module 4 est le module d'études non-cliniques, c'est-à-dire le module qui traite de l'utilisation du médicament chez l'animal. Son plan est décrit dans la guideline ICH M4S(R2)⁷ relative à la sécurité d'emploi du médicament. Il est constitué d'une table des matières du module 4, de rapports d'études non cliniques et des références littéraires citées dans ce module.

Les rapports d'études sont des rapports de pharmacologie, pharmacocinétique ou toxicologie classés dans les sous-sections du module 4 correspondantes. L'objectif des études insérées dans ce module est de prouver la sécurité d'emploi du médicament avant la mise en place d'études chez l'Homme. Grâce aux études non cliniques menées et à des extrapolations à l'Homme le laboratoire sait s'il peut envisager la réalisation d'essais cliniques chez l'Homme en vue de tester son efficacité thérapeutique dans l'indication revendiquée.

1.4.1.5 – Le module 5 du Common Technical Document

Le module 5 est le module d'études cliniques. Il traite de l'utilisation du médicament chez l'Homme. Le but des études insérées dans ce module est de prouver l'efficacité du médicament. Le module 5 était au départ décrit par la guideline ICH M4E(R1)⁹ relative à l'Efficacité du médicament qui a été depuis mise à jour et remplacée le 5 Août 2015 par la guideline ICH M4E(R2)⁸.

Le module 5 est constitué d'une table des matières du module 5, d'un tableau récapitulatif de toutes les études cliniques, des rapports d'études cliniques et des références littéraires citées dans ce module. Les rapports d'études cliniques sont des

⁹ International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Efficacy – M4E (R1) Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5 : Clinical Study Reports. 2002.

rapports d'études biopharmaceutiques, sur l'usage de biomatériaux humains, de pharmacocinétique, de pharmacodynamie, de sécurité et d'efficacité. Des rapports post-marketing peuvent également être joints. Ces rapports post-marketing relèvent de la pharmacovigilance et sont des Periodic Safety Update Reports (PSURs) ([Voir section 1.11.1](#)) qui peuvent être classés dans la section 5.3.6. L'objectif du laboratoire à travers ce module 5 est de prouver l'Efficacité du médicament grâce à des études cliniques qui comparent le médicament soit à un placebo soit à un traitement de référence. Si son Efficacité est avérée et qu'il répond également aux critères de Qualité et Sécurité, il obtiendra l'AMM.

1.4.2 - L'électronic Common Technical Document (eCTD)

L'eCTD est la version électronique du CTD créée en 2002 par le groupe ICH M2. Son plan correspond à celui du CTD. Il est constitué de fichiers au format PDF et de 2 fichiers au format XML. Les documents au format PDF sont navigables c'est-à-dire qu'ils comportent des hyperliens pointant à l'intérieur du document ou renvoyant vers d'autres documents ainsi que des signets qui permettent de naviguer rapidement vers les différentes sections du document. Les fichiers XML permettent d'établir un cycle de vie des documents qui composent un eCTD. Ainsi chaque document aura le statut New lorsqu'il est nouvellement inséré dans la séquence, Replace lorsqu'il annule et remplace un document soumis dans une séquence précédente, Append lorsqu'il vient s'ajouter à un document précédemment soumis et l'amende ou Delete lorsqu'il est considéré comme ne faisant plus partie du dossier en raison de son obsolescence

Le premier fichier XML, contenu dans le module 1, permet de générer la table des matières du Module 1 et l'enveloppe qui décrit de façon ordonnée le produit et la séquence soumise. Le deuxième fichier XML permet de générer une table des matières du CTD et des modules 2 à 5. Ces deux fichiers contiennent des hyperliens dirigés vers tous les documents du dossier soumis, ils listent ces documents de façon exhaustive et contiennent des métadonnées les décrivant.

Tous ces documents sont classés dans une arborescence de répertoire, elle-même stockée dans un répertoire appelé séquence. Le nom de la séquence est composé de 4 chiffres. La première séquence soumise est « 0000 » et ce nombre est incrémenté de 1 en 1 à chaque nouvelle soumission. Bien qu'il faille des logiciels dédiés pour exploiter toutes les possibilités d'un eCTD, celui-ci peut être visualisé

sans logiciel spécifique mais seulement à partir d'un navigateur web et du logiciel Acrobat Reader®.

Les principaux intérêts de cette version électronique du CTD sont, bien entendu, l'économie de papier, le gain de place lors de l'archivage des dossiers mais aussi la facilité de transfert de ces données, la recherche électronique par mot clé dans les rapports PDF et la gestion du cycle de vie des documents grâce aux fichiers XML. En effet, lorsqu'il fallait envoyer un dossier papier aux autorités, celui-ci représentait environ des centaines de classeurs ou volumes et nécessitait plusieurs semi-remorques pour le transporter. L'eCTD est décrit dans la guideline ICH M8 relative à ses spécifications techniques¹⁰.

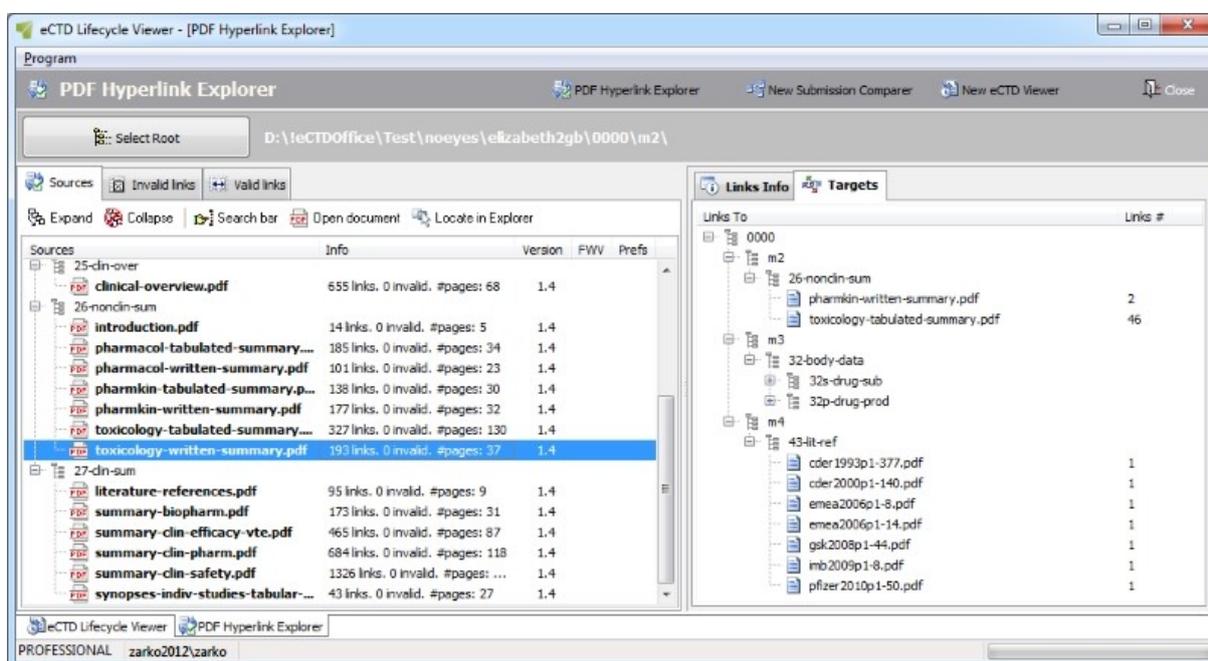


Figure 2 : Visualisation d'une séquence eCTD via un logiciel spécifique (Disponible sur : <https://plus.google.com/+eCTDOffice>)

1.4.3 Le format Non eCTD electronic Submission (NeeS)

Le NeeS ou Non eCTD electronic Submission est l'autre format électronique actuellement autorisé pour les soumissions de dossier d'AMM en Europe.

Il reprend aussi la structure d'un CTD, mais à la différence de l'eCTD, il ne comporte pas de fichier XML. L'absence de ces fichiers ne lui permet donc pas

¹⁰ International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, ICH M8 Expert Working Group. ICH eCTD v4.0 Implementation Package DRAFT Specification for Submission Formats v.2.0. 2014.

d'établir un cycle de vie documentaire ni de créer des séquences incrémentales. La table des matières d'un NeeS est au format PDF, navigable et contient des hyperliens ayant pour cible les documents assignés dans le dossier. Les fichiers PDF assignés dans un NeeS sont également navigables. Aucun logiciel spécifique n'est nécessaire ni pour construire un NeeS ni pour y naviguer.

1.5 - Les organisations contribuant à l'amélioration des formats de soumission

Pour permettre à la soumission électronique de se développer et de se généraliser, de nombreuses organisations agissent à différents niveaux mais dans un but commun pour décider des orientations et implémenter les mesures prises.

1.5.1 - L'International Conference on Harmonisation (ICH)

L'International Conference on Harmonisation a été créée en avril 1990 à Bruxelles lors d'un meeting de l'EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industry and Associations). Elle répond à l'époque à un besoin d'harmonisation des dossiers de soumission au niveau international. En effet, en raison du développement au niveau mondial de certains laboratoires pharmaceutiques à la recherche de nouveaux marchés et de la diversité des critères techniques de validations des dossiers entre les pays, l'industrie pharmaceutique a trouvé nécessaire de standardiser les dossiers de demande d'AMM afin de diminuer leurs délais de production et leurs coûts. Dans les années 1990, l'ICH a commencé à élaborer des guidelines à l'intention des laboratoires pharmaceutiques au sujet de la Qualité, la Sécurité et l'Efficacité du médicament puis des guidelines multidisciplinaires.

Comme vu dans la [section 1.4.1](#), le CTD a été créé en 2000 par l'ICH. Depuis, l'ICH travaille à faciliter la mise en œuvre des guidelines en Europe, aux États-Unis et au Japon mais aussi à étendre son rayonnement au-delà de ces 3 régions. Depuis 2010, une attention particulière est portée au maintien et à l'évolution des guidelines. Le développement de la soumission électronique a également permis une collaboration avec de nombreux partenaires dont l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) afin de continuer à faire évoluer ces guidelines.

1.5.2 - Le groupe de travail ICH M2

Le groupe de travail ICH M2 a été créé au cours du meeting ICH de Bruxelles de 1994 afin d'améliorer la communication électronique internationale en créant des recommandations sur les Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI) c'est-à-dire sur les Standards Electroniques pour le Transfert d'Informations Réglementaires.

En effet, les laboratoires pharmaceutiques ont souvent besoin de fournir rapidement des informations sur leurs produits aux autorités. Des initiatives désordonnées avaient été prises dans certains pays et avaient engendré différents standards ce qui avait pour conséquence de multiplier les tâches pour soumettre ces informations.

L'objectif du groupe de travail ICH M2 est de proposer des normes pour assurer un transfert d'informations rapide tout en garantissant l'intégrité des données entre les laboratoires pharmaceutiques et les autorités ainsi qu'entre les différentes autorités. Alors que traditionnellement, les soumissions se faisaient en version papier, il est maintenant possible de transmettre très rapidement un grand volume de données par voie électronique, la plupart des autorités encourageant maintenant ce mode de transmission. En raison de la hausse de sa charge de travail et de ses moyens devenus insuffisants, le groupe ICH M2 a dû transférer en novembre 2010 la gestion de l'eCTD au groupe ICH M8, uniquement dédié à l'eCTD.

1.5.3 - L'eSubmission Change Management Board (eSubmission CMB)

L'eSubmission Change Management Board (eSubmission CMB) a été créé en Mai 2014. Il a remplacé le TIGes qui avait été créé par la Commission Européenne en juin 2000 pour favoriser la mise en place des spécifications ICH dans le cadre de la soumission électronique en Europe.

L'eSubmission CMB est responsable de l'implémentation de l'eCTD en Europe en collaboration avec les groupes de travail ICH M2 et M8. Ce groupe est composé de nombreux membres d'autorités nationales de santé, de membres de l'EMA et de représentants de l'industrie pharmaceutique. Les membres du groupe travaillent par visioconférence et se réunissent une fois par an au siège de l'EMA à Londres.

Les groupes de travail qui composent l'eSubmission CMB sont :

- Le groupe de maintien de l'harmonisation dans le cadre de l'usage humain
- Le groupe de maintien de l'harmonisation dans le cadre de l'usage vétérinaire
- Le groupe de maintien de l'Application Form électronique (eAF)
- Le groupe de maintien pour le Common Repository
- Le groupe de maintien de l'eCTD

1.6 - Les Procédures d'enregistrement des médicaments à usage humain en Europe

1.6.1 - Les procédures communautaires

Les procédures communautaires sont les procédures d'enregistrement au niveau européen. Elles sont au nombre de trois :

- la procédure centralisée
- la procédure par reconnaissance mutuelle
- la procédure décentralisée

Par opposition aux procédures nationales, elles permettent d'enregistrer un médicament dans plusieurs pays de l'EEE à la fois.

1.6.1.1 - La procédure centralisée (CP)

La procédure centralisée (CP) existe depuis le 1er janvier 1995 et est actuellement régie par le règlement européen 726/2004 du 31 mars 2004¹¹. Elle repose sur l'unicité du dépôt de dossier auprès d'une seule et unique autorité européenne l'European Medicines Agency (EMA). Ce dépôt de dossier génère une procédure qui engendre, en cas d'évaluation positive du rapport Bénéfice/ Risque, une seule AMM valable pour l'ensemble des 31 états-membres de l'EEE. Cela implique que le produit commercialisé porte le même nom de spécialité, ait le même

¹¹ Règlement 726/2004/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004. (J.O.C.E L136/1 du 30 avr. 2004).

packaging et corresponde au même RCP dans ces 31 états. Une des conditions préalables à la soumission par procédure centralisée est que le médicament ne soit pas déjà enregistré dans un de des 31 états-membres de l'EEE.

La procédure centralisée est obligatoire pour différents types de candidats-médicaments tels que :

- les médicaments dérivés des biotechnologies
- les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et destiné au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète, des maladies auto-immunes et des autres dysfonctionnements immunitaires
- les médicaments désignés comme médicament orphelin

Cette procédure a été rendue obligatoire pour tous ces médicaments afin que les habitants de chaque état-membre de l'EEE puisse avoir accès aux traitements innovants et non seulement ceux des pays où le laboratoire pharmaceutique a décidé de soumettre le dossier.

La procédure centralisée reste facultative pour :

- tous les autres médicaments contenant une nouvelle substance active
- les médicaments correspondant à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique
- les médicaments présentant un intérêt pour les patients au niveau communautaire

Le déroulement d'une demande d'AMM via une procédure centralisée se fait en quatre étapes principales :

Première étape : la pré-soumission

Au moins 7 mois avant le début de la procédure, le laboratoire pharmaceutique prend contact avec l'EMA et lui transmet, entre autres, une ébauche du RCP, une justification de l'éligibilité du produit à une procédure centralisée, des indications sur le nombre de dosages, les formes pharmaceutiques et la taille des conditionnements. L'EMA communique ensuite au laboratoire plusieurs mois après si elle considère que le produit est bien éligible à une procédure centralisée. Si c'est le cas, l'EMA désigne un rapporteur et un co-rapporteur. En moyenne 3 mois plus tard,

le laboratoire soumet son dossier de demande d'AMM à l'EMA. Après une étape de validation administrative, la procédure démarre donc au Jour 0.

Deuxième étape : l'évaluation scientifique

Le rapporteur et le co-rapporteur évaluent le dossier et remettent leur rapport d'évaluation préliminaire, qui contient leurs conclusions préliminaires et qui n'est pas encore un avis définitif, à l'EMA et au CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use, (voir section 1.7.2). Le rapport est ensuite transmis au laboratoire pharmaceutique au Jour 80.

Au Jour 100, le CHMP transmet ses remarques et commentaires au rapporteur, co-rapporteur ainsi qu'à l'EMA.

Au Jour 115, le CHMP reçoit l'ensemble des nouveaux commentaires du rapporteur du co-rapporteur

Au Jour 120, le CHMP adopte sa liste de questions définitives relatives au candidat-médicament et les transmet au laboratoire demandeur d'AMM. Un clock-stop, c'est-à-dire un arrêt du calendrier de la procédure, est alors appliqué pendant que le laboratoire prépare ses réponses aux commentaires du CHMP et ce pour une période pouvant aller jusqu'à 6 mois.

La procédure reprend donc suite à ce clock-stop au Jour 121 date à laquelle le laboratoire soumet ses réponses au CHMP.

Au Jour 157, le rapporteur et le co-rapporteur transmettent leur rapport d'évaluation au laboratoire suite aux réponses apportées par celui-ci.

Le Jour 170 est la date limite imposée aux différents évaluateurs pour transmettre leurs derniers commentaires au CHMP.

Au Jour 180, les membres du CHMP discutent de la nécessité d'une nouvelle liste de questions encore en suspens ou d'un entretien oral avec les membres du laboratoire demandeur. Un clock-stop d'un mois maximum est alors appliqué si besoin pour que le laboratoire puisse préparer ses réponses.

La procédure reprend lorsque le laboratoire demandeur a soumis ses réponses au Jour 181. Il envoie ensuite entre les Jours 181 et 210 une version actualisée des RCP, notice et étiquetage aux membres du CHMP, au rapporteur et co-rapporteur.

Au Jour 210, le CHMP, après évaluation du rapport Bénéfice/Risque rend un avis définitif, favorable ou non quant à la demande d'AMM.

Troisième étape : la mise en place de la décision

Si l'opinion du CHMP est favorable le laboratoire doit alors transmettre avant le Jour 215, le RCP, la notice et l'étiquetage traduits dans les 25 langues officielles de l'Union Européenne à l'EMA qui les envoie ensuite vers les états concernés. Les autorités de santé de chaque état envoient leurs commentaires linguistiques sur ces traductions jusqu'au Jour 229.

Au Jour 235 au plus tard, le laboratoire envoie les traductions définitives de ces documents à l'EMA qui les valide et les diffuse ensuite aux autorités de santé nationales et au laboratoire demandeur.

Au Jour 237, l'avis du CHMP est transmis à la Commission Européenne, au demandeur ainsi qu'aux autorités des 31 états.

Au Jour 277, l'EPAR (European Public Assessment Report) est finalisé après consultation entre le laboratoire, le rapporteur, le co-rapporteur et le CHMP. L'EPAR est le rapport d'évaluation publié sur le site de l'EMA et accessible à tous. Un exemple d'EPAR est disponible en annexe 10.

Au Jour 277, la Commission Européenne rend la décision finale et accorde ou non l'AMM pour l'ensemble des états-membres.

Il est important de noter que les médicaments enregistrés via une procédure centralisée sont regroupés sous la dénomination de Centrally Authorised Products (CAPs) par opposition aux Nationally Authorised Products (NAPs) qui sont les médicaments enregistrés par procédure décentralisée (DCP), par procédure par reconnaissance mutuelle (MRP) ou par procédure nationale.

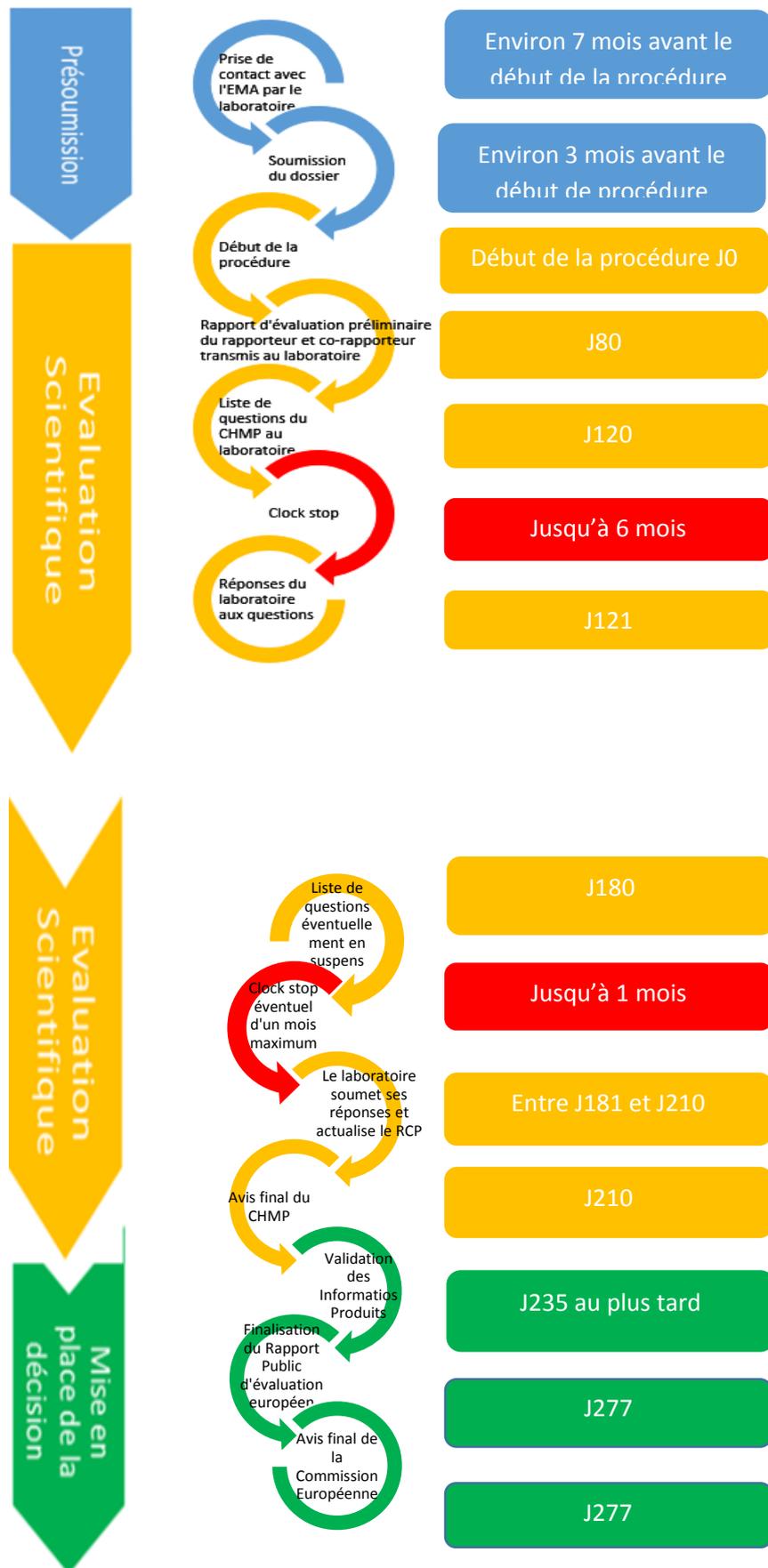


Figure 3: Déroulement d'une procédure centralisée

1.6.1.2 - La procédure par reconnaissance mutuelle (MRP)

Régie par la directive 2004/27/CE⁴ modifiant la directive 2001/83/CE³, elle est obligatoire depuis le 1^{er} janvier 1998 pour tout médicament ayant déjà une AMM dans un pays de l'EEE et destiné à être mis sur le marché dans au moins un autre état-membre de l'EEE. Elle repose sur le fait qu'un état-membre de référence ou Reference Member State (RMS) accorde une AMM qui sera ensuite reconnue par les autres états ou Concerned Member State (CMS) où le laboratoire souhaite commercialiser son médicament.

90 jours avant la soumission du dossier aux CMS, le laboratoire contacte le RMS pour obtenir un numéro de procédure et mettre à jour le rapport d'évaluation du médicament commercialisé sur le territoire du RMS.

14 jours avant le début de la procédure, le laboratoire soumet son dossier de demande d'AMM aux CMS. Le RMS transmet alors son rapport d'évaluation actualisé aux CMS.

Le RMS lance la procédure au Jour 0.

Au Jour 50, les CMS envoient leurs commentaires au RMS et au laboratoire.

Au Jour 60, le laboratoire envoie ses réponses aux CMS ainsi qu'au RMS.

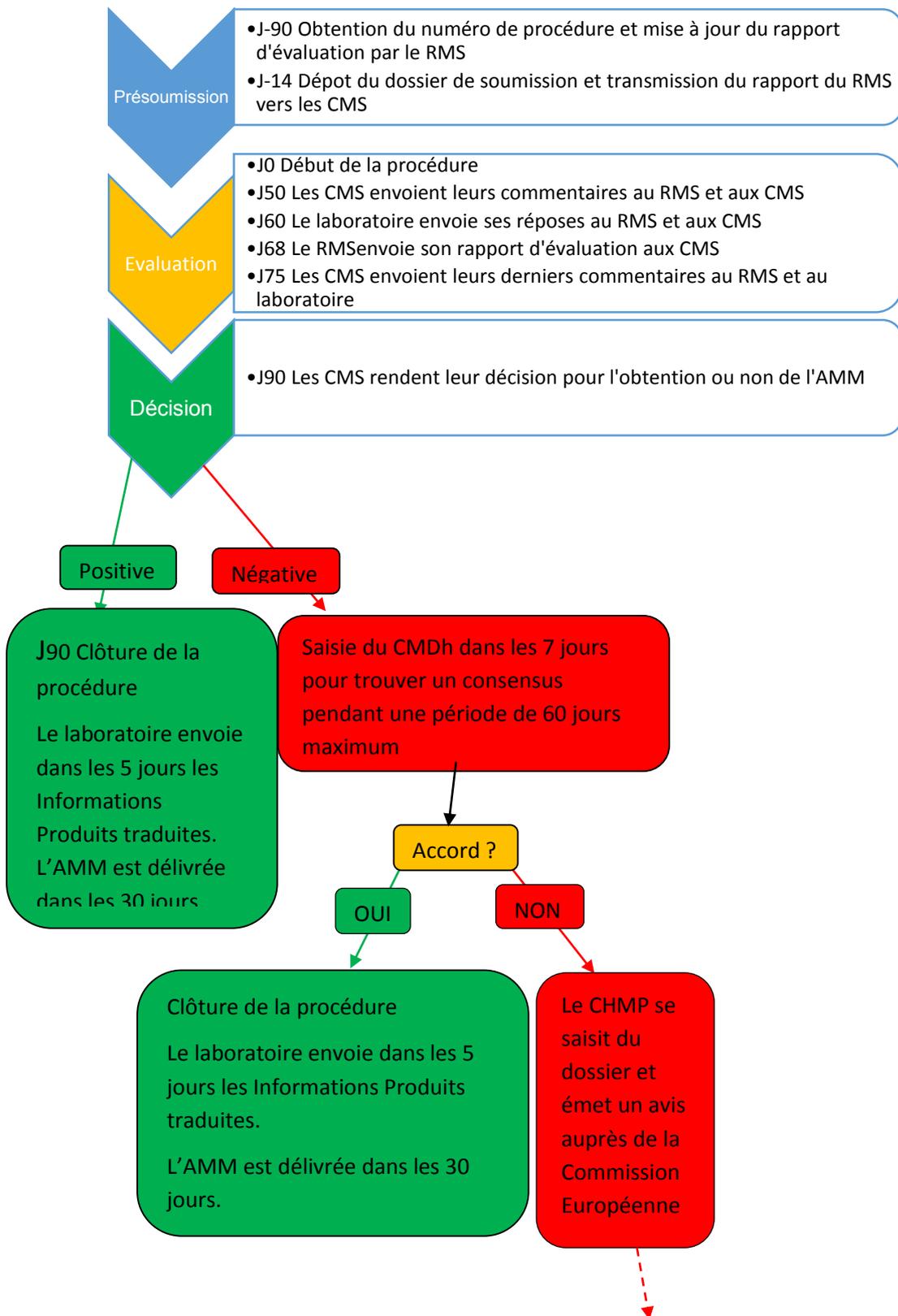
Au Jour 68 au plus tard et suite aux réponses du laboratoire le RMS envoie son rapport d'évaluation aux CMS.

Au Jour 75 au plus tard, les CMS envoient au RMS et au laboratoire leurs derniers commentaires sur les points éventuellement à éclaircir. Le RMS et les CMS peuvent éventuellement se réunir au cours d'une session de groupe ou breakout session entre les Jours 73 et 80.

Au Jour 90, les CMS envoient leur décision quant à l'obtention de l'AMM au RMS et au laboratoire et si elle est négative, également au Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh). Si l'AMM est accordée, la procédure est close. S'il subsiste un désaccord, le RMS saisit le CMDh dans les 7 jours afin de trouver un consensus durant 60 jours au maximum.

Si aucun consensus n'est trouvé au bout de ces 60 jours, le CHMP se saisit de la question et rend un avis à la Commission Européenne qui tranche en accordant ou en refusant l'AMM. Si l'AMM est accordée, le laboratoire envoie dans les 5 jours

suivants la clôture de la procédure les Informations Produits traduites dans les langues officielles du RMS et des CMS. L'AMM est alors délivrée sur le territoire des CMS dans les 30 jours suivant la clôture de la procédure.



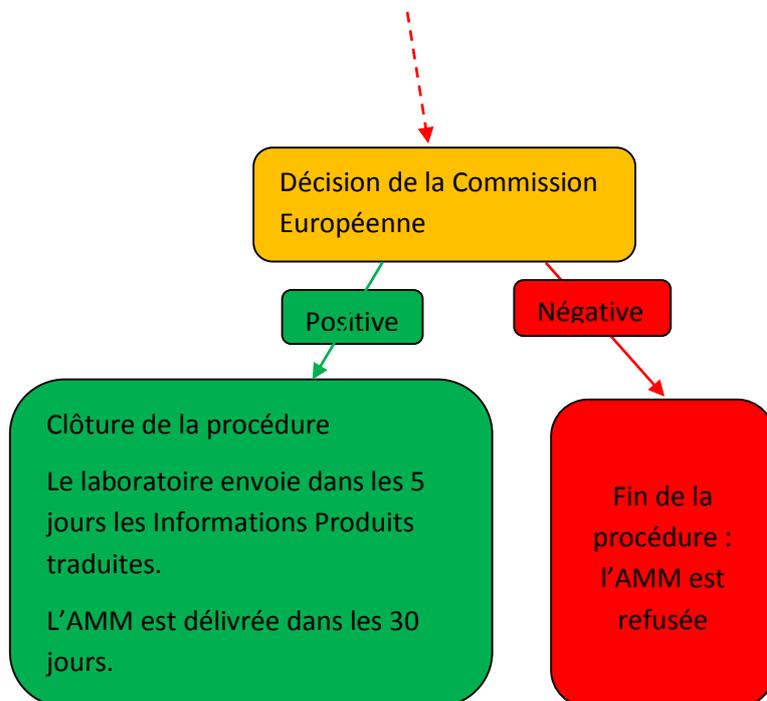


Figure 4 : Déroulement d'une procédure par reconnaissance mutuelle

1.6.1.3 - La procédure décentralisée (DCP)

Egalement régie par la directive 2004/27/CE⁴ modifiant la directive 2001/83/CE³, elle est applicable depuis le 30 octobre 2005 et est utilisée pour obtenir une AMM dans au moins 2 pays, pour des produits n'ayant pas encore d'AMM dans un pays de l'EEE et qui ne tombent pas sous le coup d'une procédure centralisée. Tout comme dans la procédure par reconnaissance mutuelle, le laboratoire choisit son RMS et ses CMS. Cette procédure est semblable à celle par reconnaissance mutuelle à la différence qu'aucune AMM relative à ce médicament ne doit avoir été accordé dans un état membre au préalable pour l'utiliser. Un exemplaire du dossier doit être déposé aux autorités de santé du RMS ainsi qu'à celles de tous les CMS. Le principal intérêt de la procédure décentralisée par rapport à la procédure par reconnaissance mutuelle est qu'elle est plus rapide. Le RMS et les CMS vont contribuer à accorder ou non une AMM au candidat-médicament.

Cette procédure se déroule en deux étapes : la première étape d'évaluation scientifique dure 120 jours et la deuxième étape d'obtention d'AMM nationale 90 jours, séparées par un arrêt du calendrier (clock-stop) permettant au laboratoire

demandeur d'apporter des éléments de réponse aux questions soulevées par le RMS et les CMS à l'issue du premier tour de questions.

Quelques mois avant le dépôt, le laboratoire contacte le RMS, qui lui attribue un numéro de procédure.

Quatorze jours avant le début de la procédure, le laboratoire dépose son dossier de demande d'AMM auprès des autorités nationales de santé du RMS et des CMS. Si le dossier est valide administrativement, le RMS lance alors la procédure 14 jours plus tard et en informe les CMS, au Jour 0.

L'étape d'évaluation scientifique :

Au Jour 70, le RMS envoie son rapport préliminaire d'évaluation, le Preliminary Assessment Report (PrAR), aux CMS.

Les CMS envoient leurs commentaires éventuels au RMS au plus tard au Jour 100.

Le RMS, les CMS et le laboratoire se consultent mutuellement pour trouver un consensus et accorder directement les AMM au plus tard au Jour 105.

Si aucun accord n'est trouvé, le RMS impose alors un clock-stop de 3 mois renouvelable 1 fois, le temps que le laboratoire supplémente le dossier en répondant aux questions éventuelles.

Après réception de la réponse du laboratoire, le RMS relance la procédure au Jour 106.

Entre le Jour 106 et le Jour 120, le RMS met à jour son rapport d'évaluation préliminaire afin de préparer un Draft Assessment Report (DAR), première ébauche du rapport d'évaluation finale et une ébauche des Informations Produits.

Au Jour 120, si un consensus est trouvé entre le RMS et les CMS, le RMS clôt la procédure. Si le désaccord persiste, il envoie les ébauches de rapport d'évaluation et d'Informations Produit aux CMS, qui lui renvoient leurs commentaires au Jour 145.

Si un consensus est cette fois atteint, le RMS clôt alors l'étape d'évaluation scientifique au Jour 150. La procédure passe alors dans sa phase d'obtention d'AMM nationale.

Si le désaccord subsiste à J150, une nouvelle série de questions émanant du RMS et des CMS est envoyée au laboratoire qui soumet ses réponses au Jour 160. Le RMS envoie alors un nouveau rapport d'évaluation aux CMS au Jour 180.

Le RMS et les CMS peuvent éventuellement se réunir au cours d'une session de groupe ou breakout session jusqu'au Jour 205.

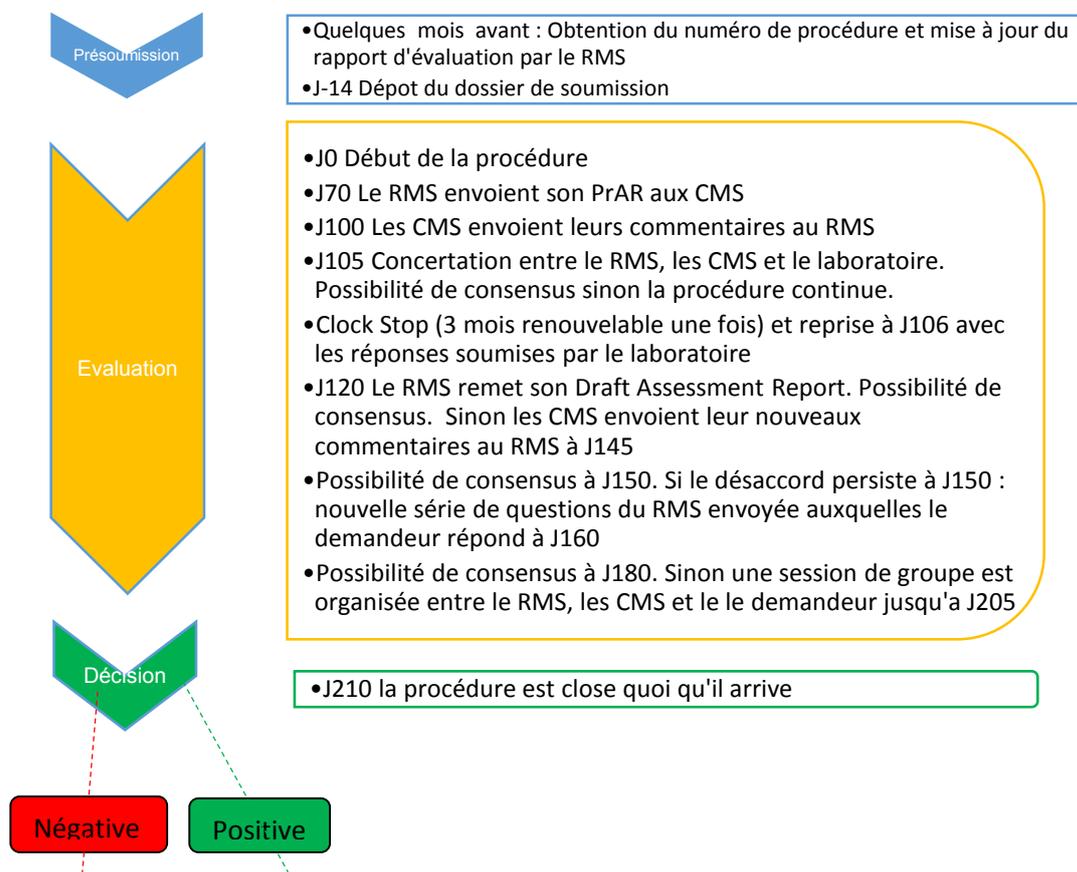
La procédure est quoi qu'il arrive close au Jour 210.

Là encore, en cas de désaccord entre les CMS et/ou le RMS, le CMDh intervient afin de trouver un consensus durant 60 jours au maximum. Ces désaccords surviennent essentiellement lorsque qu'un CMS ou le RMS pense que le médicament ferait courir un risque majeur de santé public à sa population. Si aucun consensus n'est trouvé au bout de ces 60 jours, le CHMP se saisit de la question et rend un avis à la Commission Européenne qui tranche en accordant ou en refusant l'AMM.

L'étape d'obtention d'AMM nationale :

Si l'AMM est accordée, les laboratoires fournissent les traductions des Informations Produits dans les langues officielles du RMS et des CMS dans les 5 jours suivant la clôture de la procédure.

Les AMM doivent être délivrées sur le territoire respectif du RMS et des CMS dans les 30 jours suivants la fin de la procédure, donc à J300 au plus tard si le CHMP est intervenu.



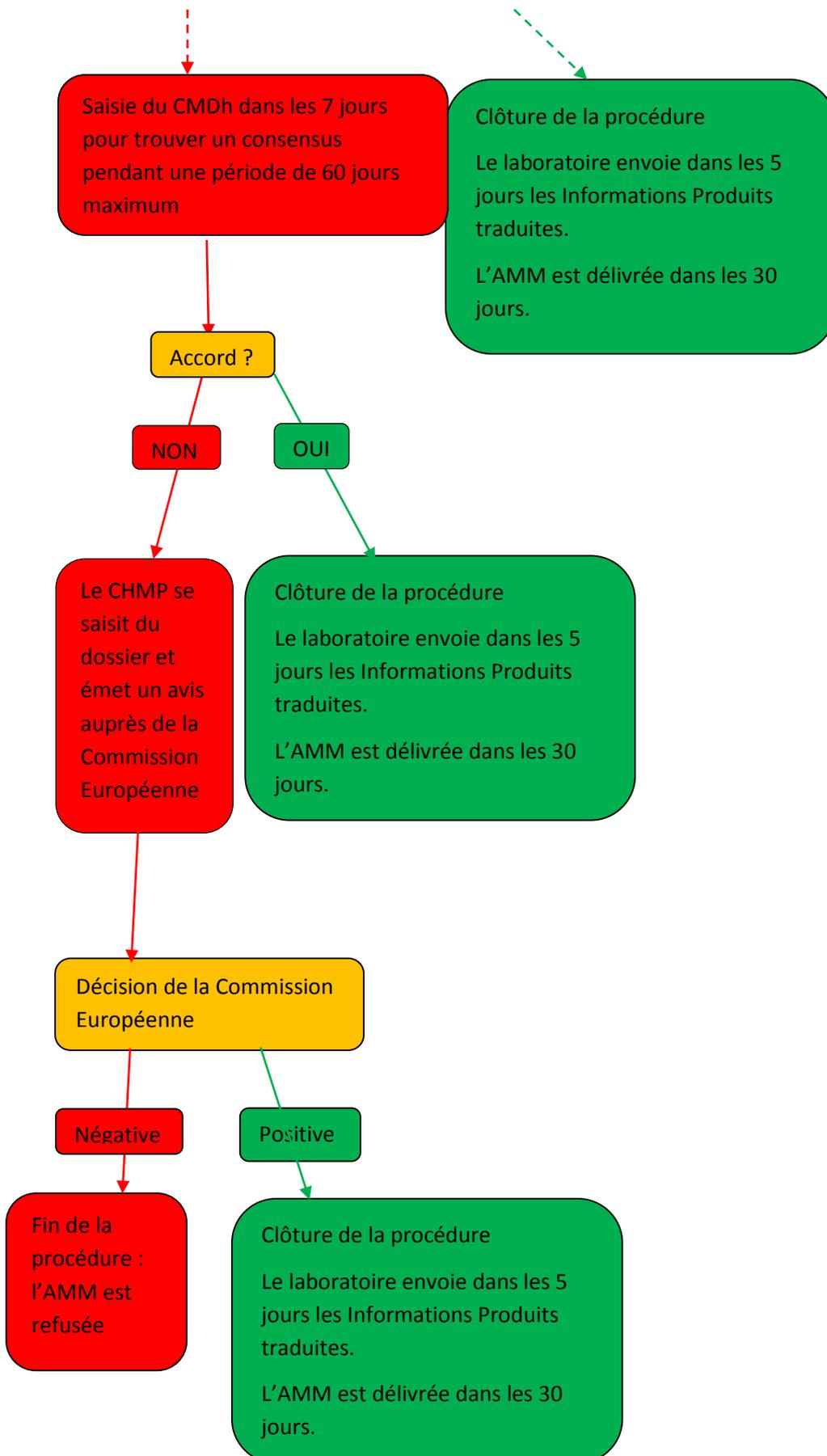


Figure 5 : Déroulement d'une procédure décentralisée

1.6.2 - Les procédures nationales

Chaque membre de l'EEE peut évaluer une demande d'AMM nationale via ses autorités de santé. Chaque autorité de santé établit sa procédure et les documents qui lui sont nécessaires pour l'évaluation mais doit rendre un avis en 210 jours. En France, les groupes de travail spécifiques de pathologies, intégrés à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) émettent une opinion quant au rapport Bénéfice / Risque du produit, la décision finale étant prise par le directeur de l'ANSM. Il est important de noter qu'un laboratoire peut recourir à une AMM nationale seulement si le produit est voué à être commercialisé dans ce seul état-membre ou alors dans le cadre de la phase nationale d'une procédure par reconnaissance mutuelle. Si deux AMM nationales sont demandées dans deux pays pour le même produit, le laboratoire demandeur devra passer par une procédure communautaire d'enregistrement (centralisée, décentralisée ou par reconnaissance mutuelle). Le résultat d'une obtention d'AMM nationale n'est par conséquent valable que pour le pays dans lequel il a été délivré.

Les produits enregistrés via une AMM nationale sont inclus dans les NAPs au même titre que ceux enregistrés par procédures décentralisée ou par reconnaissance mutuelle. Actuellement, la procédure nationale est essentiellement utilisée en France dans le cadre des médicaments génériques et de l'homéopathie.

1.7 - Organes décisionnels européens intervenant au cours des procédures communautaires

1.7.1 - L'European Medicines Agency (EMA)

L'European Medicines Agency est une antenne délocalisée de l'Union Européenne institué par le règlement 2309/93/CE¹² du 22 juillet 1993. Elle est située à Londres, existe depuis le 1^{er} janvier 1995 et emploie 4500 experts répartis dans différentes commissions. Elle est le centre d'un véritable réseau du médicament européen qui comprend les autorités de santé de tous les pays membres, la Commission Européenne, le Parlement Européen et les autres agences

¹² Règlement 2309/93/CE du Conseil du 22 juill. 1993. (J.O.C.E L-214/1 du 24 Août 1993).

délocalisées. De plus, elle collabore avec des autorités de santé hors de l'Europe et l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'EMA est dirigée par un comité directeur composé de 35 membres qui donne les orientations à suivre, vote le budget de l'agence et agit dans l'intérêt de l'Union Européenne et non dans celui des pays dont les membres sont issus.

L'EMA comporte 7 commissions scientifiques :

- Le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) qui évalue les dossiers d'AMM pour les médicaments à usage humain soumis par procédure centralisée mais également les litiges non résolus par le CMDh pour les procédures décentralisées et par reconnaissance mutuelle. Il est composé de 30 membres, issus de chaque état de l'EEE à l'exception du Liechtenstein et de leurs 30 suppléants. Ils effectuent un mandat de trois ans, renouvelable
- Le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) qui gère l'activité de pharmacovigilance pour les médicaments mis sur le marché sur le territoire des pays de l'EEE
- Le Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) qui a en charge l'évaluation des produits vétérinaires
- Le Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) qui gère les médicaments orphelins
- Le Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) dont l'activité consiste essentiellement à harmoniser les procédures concernant les produits traditionnels à base de plante au sein de l'Union Européenne et à les intégrer dans le règlement communautaire
- Le Committee for Advanced Therapy (CAT) qui, lui, est chargé d'évaluer la Qualité, Sécurité et Efficacité des thérapies innovantes

- Le Paediatric Committee (PDCO) qui évalue les plans d'investigations pédiatriques c'est-à-dire les protocoles d'études cliniques chez les enfants

Véritable garante de la santé à l'échelle européenne, l'EMA a pour mission principale la protection et la promotion de la santé de la population européenne grâce à des évaluations et une surveillance constante des médicaments mis sur le marché sur le territoire de l'EEE. A travers ses différentes commissions, elle évalue scientifiquement et rend des opinions à la Commission Européenne, qui est le véritable décisionnaire quant à la délivrance d'AMM aux candidats-médicaments soumis par procédures centralisées. Elle a également un rôle dans la vie post-AMM du médicament à travers la pharmacovigilance. En effet, elle surveille la sécurité relative à l'usage des médicaments et si de nouvelles informations indiquent que le rapport Bénéfice/Risque est modifié, elle peut, après évaluation, prendre des mesures de révision voire de suspension d'AMM.

Pour atteindre ces objectifs, l'EMA met en place des outils de pharmacovigilance et encourage les recherches de l'European Network of Centres for Pharmacoepidemiology (ENCePP) qui est le réseau européen des centres de pharmacovigilance afin d'en renforcer les procédures. Soucieuse de la transparence de ses activités, elle collabore également avec de nombreux professionnels et associations de santé afin de mieux informer le public sur ses activités. L'EMA coordonne aussi les inspections et vérifie que les Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF), Bonne Pratiques Cliniques (BPC), Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) , les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (GVP) ainsi que les pratiques d'Assurance-Qualité sont respectées. L'agence contribue également à la mise en place et l'avancée des programmes électroniques afin de favoriser l'échange d'informations. Enfin, elle joue un rôle dans l'innovation et la recherche pharmaceutique à travers des conseils scientifiques et des guidelines, véritables marche à suivre en matière de Qualité, Sécurité, Efficacité à l'attention des laboratoires pharmaceutiques.

1.7.2 - Le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Le CHMP est une commission d'évaluation scientifique de l'EMA qui a pour rôle d'émettre des opinions sur les demandes d'AMM pour les médicaments à usage humain. Il intervient systématiquement au cours des procédures centralisées en expertisant les dossiers d'AMM soumis mais aussi en cas de désaccord au cours des procédures décentralisées et par reconnaissance mutuelle où il tranchera le litige éventuel en rendant une opinion transmise à la Commission Européenne.

Les évaluations conduites par le CHMP sont basées sur des critères purement scientifiques. Leur finalité est de voir si le candidat-médicament remplit les conditions de Qualité, Sécurité et Efficacité requises et donc de s'assurer que le rapport Bénéfice/Risque est favorable pour le patient. Dans le cadre des procédures centralisées, le CHMP publie les EPAR pour les produits qui ont obtenu une AMM. Il effectue également, à travers ses missions de pharmacovigilance, une surveillance des produits mis sur le marché et émet des recommandations à la Commission Européenne afin de suspendre une AMM si le rapport Bénéfice/Risque devient défavorable. Il émet également des guidelines à destination des laboratoires pharmaceutiques.

1.7.3 - Le Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures/Human (CMDh)

Créé en 2005, suite à la directive 2004/27/CE⁴, le CMDh est composé d'un représentant de chacun des 31 états de l'EEE choisis pour 3 ans avec possibilité de renouvellement du mandat. Ses membres se réunissent chaque mois.

Le CMDh examine les questions relatives aux AMM pour les médicaments à usage humain dans le cadre de procédures décentralisées ou par reconnaissance mutuelle. En effet, en cas de désaccord entre des états-membres quant à un risque sanitaire sur un produit, le CMDh se réunit durant une période de 60 jours maximum et tente de trouver un accord. Si ça n'est pas le cas, le CHMP se saisira alors du dossier. Le CMDh surveille également la sécurité des médicaments enregistrés via des procédures décentralisées ou par reconnaissance mutuelle, en collaboration avec le PRAC, en participant à la Pharmacovigilance européenne. De plus, il participe à des groupes de travail pour la mise en place de nouvelles

réglementations dans un but d'harmonisation et de simplification des procédures d'enregistrement et de variations d'AMM ainsi qu'à des travaux sur la régulation pédiatrique. Chaque année, le CMDh dresse une liste de médicaments dont les Informations Produits (qui contiennent notamment le RCP, la notice et l'étiquetage du produit.) doivent être mises à jour.

1.7.4 - Le Heads of Medicines Agencies (HMA)

Le Heads of Medicines Agencies (HMA) est un réseau composé des directeurs des autorités nationales de santé des 31 membres affiliés à l'EMA. Il collabore avec l'EMA et la Commission Européenne pour assurer un bon fonctionnement du réseau réglementaire européen du médicament à usage humain et vétérinaire mais aussi des dispositifs médicaux. Ses membres se réunissent 2 fois par semestre sur le territoire du pays qui préside alors l'Union Européenne. Le HMA est divisé en plusieurs groupes de travail chapeauté par un groupe de gestion. Il contribue à l'amélioration de différents sujets comme l'échange d'information, l'évolution technologique et la diffusion des bonnes pratiques. Il veille à l'évolution et la cohérence du système réglementaire en Europe ainsi qu'à l'utilisation la plus efficace des ressources disponibles au sein de ce réseau. Enfin, il coordonne les procédures par reconnaissance mutuelle et décentralisées.

1.8 - Les portails de soumission électronique en Europe

En parallèle à la création des formats de soumission électronique, il a fallu réfléchir aux transferts des données. Les prérequis nécessaires à ce transfert de données étaient la sécurité des données soumises et leur transfert dans un temps acceptable. Ainsi deux portails électroniques européens, accessibles via internet ont été mis en place, l'un permet de communiquer avec toutes les autorités de santé nationales des pays de l'EEE, la Common European Submission Platform (CESP) et l'autre avec l'EMA, le portail eGateway. Un système de messagerie sécurisée, Eudralink, permet également des échanges entre les différentes autorités européennes et les laboratoires pharmaceutiques.

1.8.1 - La Common European Submission Platform (CESP)

La plateforme CESP est un dispositif permettant la transmission de données par voie électronique vers les agences de santé des états membres de l'EEE. Ce transfert est à sens unique et est dirigé seulement depuis les laboratoires vers les agences de santé nationales. La plateforme est pilotée par le HMA et est développée techniquement par l'agence du médicament irlandaise l'Irish Medicines Board. Ce portail de soumission électronique est utilisé pour transmettre de façon sécurisée des dossiers de soumission électronique sans limite de taille. Les données sont transmises, si besoin, simultanément à plusieurs agences nationales de santé.

Le CESP est utilisé dans le cadre des événements réglementaires relatifs aux procédures par reconnaissance mutuelle, procédures décentralisées et procédures nationales. Néanmoins, certains pays demandent parfois aux laboratoires d'utiliser le portail CESP pour leur transmettre une copie du dossier soumis via le portail eGateway dans le cadre d'une procédure centralisée. Cette pratique diminue et de plus en plus d'autorités nationales compétentes obtiennent ce dossier en se connectant à la base de données Common Repository ([Voir section 1.10](#)). Le portail CESP n'est pas utilisé pour tous les événements réglementaires dans tous les pays de l'EEE car tous ne sont pas au même niveau de traitement des données électroniques comme le montre le tableau II. Ainsi beaucoup de pays de l'EEE traitent tous les événements réglementaires via CESP dans le cadre des procédures par reconnaissance mutuelle et décentralisée mais de nombreux pays ne l'utilisent pas pour leurs procédures nationales et demandent des CD-ROM mais aussi quelques documents papier à fournir comme le montre le tableau III. La plateforme CESP se trouve sur internet à l'adresse <http://cesp.hma.eu>.

Avant d'utiliser les services de la plateforme, un laboratoire doit s'enregistrer via un formulaire et un courrier adressé au gestionnaire du CESP. Celui-ci envoie alors les identifiants de connexion au laboratoire demandeur. Pour transmettre un dossier via le portail CESP, les utilisateurs doivent se connecter avec leurs codes d'accès et compléter en ligne un formulaire de soumission qui sera sauvegardé au format XML et nommé XML delivery file. Dans le formulaire de soumission, le laboratoire doit indiquer son nom et remplir divers champs relatifs au type d'évènement réglementaire soumis (type de procédure, type d'évènement réglementaire, numéro de procédure), au format électronique de soumission (eCTD, NeeS) et au logiciel de validation technique utilisé. Dans le cadre d'un dossier

soumis par procédure par reconnaissance mutuelle ou décentralisée, le laboratoire doit préciser le RMS ainsi que toutes les agences des états membres destinataires. Dans le cadre d'une procédure nationale, le laboratoire doit alors préciser l'Etat-membre concerné. Une fois le formulaire dûment rempli, le fichier XML delivery file reprenant les données du formulaire est généré et sauvegardé. Le laboratoire doit alors sélectionner et déposer dans la boîte d'envoi le dossier qu'il souhaite transmettre accompagné du fichier XML delivery file. Ce fichier XML sert à répertorier la demande mais aussi à l'adresser vers les pays concernés. Des accusés de réception sont alors émis par chaque autorité de santé recevant le dossier électronique.

1.8.2 - Le portail eGateway

Le portail eGateway est le portail de soumission utilisé pour transmettre les dossiers électroniques vers l'EMA. Il est ainsi obligatoire de soumettre via ce portail électronique depuis le 1^{er} mars 2014 pour tous les événements réglementaires relatifs à une procédure centralisée pour les médicaments à usage humains. Le dossier de soumission doit être au format eCTD. Le portail se trouve sur internet à l'adresse <https://pgateway.ema.europa.eu/ui/>.

Avant d'utiliser les services de la plateforme, un laboratoire doit aussi créer un compte client afin d'obtenir ses identifiants de connexion. Pour transmettre un dossier via le portail eGateway, les utilisateurs doivent se connecter à leur compte client et adresser leur dossier réglementaire qui doit être contenu dans un dossier au format Zip. Une fois le fichier transmis, le laboratoire reçoit un accusé de réception puis une confirmation automatique de validation technique si le dossier est conforme techniquement.

1.9 - Les Application Forms et les Application Forms électroniques

1.9.1 - Les Application Forms (AF)

L'Application Form est un document contenu dans la section 1.2 du module 1 du CTD. Elle doit être inclus dans le cadre d'une demande d'AMM, d'un renouvellement d'AMM ou d'une variation d'AMM pour toutes les procédures qu'elles soient nationales ou communautaires. Une Application Form est nécessaire pour chaque dosage et/ou forme pharmaceutique excepté dans certains cas où il y a des possibilités de regrouper plusieurs demandes sur une seule Application Form.

L'Application Form, qui est un document à caractère purement administratif et non scientifique, permet aux laboratoires de récapituler leur demande et aux autorités d'identifier l'évènement réglementaire. Il existe 3 modèles d'Application Forms selon le type d'évènement réglementaire à savoir demande d'AMM initiale, renouvellement d'AMM ou variation d'AMM. L'Application Form n'est plus d'actualité pour aucun évènement réglementaire de la procédure centralisée sous sa version papier mais seulement pour les procédures nationales, par reconnaissance mutuelle et décentralisée, comme nous le verrons à la section 1.9.2.

1.9.1.1 Application Form dans le cadre d'une demande d'AMM initiale

Ce document commence par une partie *Déclaration and Signature*, où le laboratoire répertorie des informations sur le produit concerné par l'Application Form comme son nom commercial, son dosage, sa forme pharmaceutique et sa substance active. Le laboratoire communique également la personne amenée à communiquer avec les autorités et la personne qualifiée signe le document.

Dans la partie *Type of application*, le laboratoire demandeur doit indiquer le type de procédure qu'elle soit par reconnaissance mutuelle, décentralisée ou nationale, la procédure centralisée n'étant plus concernée par ce document. Le laboratoire doit indiquer le RMS et les CMS concernés par le dossier soumis. Pour une procédure nationale, il faut bien évidemment préciser l'Etat dans lequel le dossier de demande d'AMM va être soumis. Dans le cas où une AMM a déjà été obtenue pour la substance concernée par cette Application Form, le numéro d'AMM ainsi que la date d'obtention doivent être précisés.

La partie *Orphan Medicinal Product Information* ne concerne que les médicaments destinés à traiter les maladies orphelines. Si le produit remplit ces conditions, le laboratoire devra préciser le numéro de procédure d'attribution du statut de médicament orphelin, le statut, ainsi que la date d'éventuelle obtention. Ce statut pourra être Pending (en cours), Granted (obtenu), Refused (refusé) ou Withdrawn (retiré). Le laboratoire devra aussi répondre à plusieurs questions relatives à la commercialisation du produit à savoir s'il existe déjà un autre produit orphelin ayant une indication pour la même maladie et s'il est commercialisé en Europe.

La partie suivante, *Application for a change to existing marketing autorisation leading to an extension as referred to in annex I of regulations (EC) NO 1234/2008¹³, or any national legislation(EC) where applicable* est à remplir si la demande concerne une extension d'AMM. En effet comme décrit dans l'annexe I du règlement européen 1234/2008¹³, certaines modifications de la substance active, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration entraînant des modifications pharmacocinétiques ou de la biodisponibilité d'un produit déjà titulaire d'une AMM dans l'Union Européenne nécessitent une extension d'AMM et ne rentrent pas dans le cadre d'une simple variation d'AMM. Les changements au niveau de la substance active remplissant cette condition sont :

- la modification de son sel ou de son complexe chimique
- le remplacement par un isomère ou un mélange d'isomères différent
- un changement de substance biologique dans un produit biotechnologique
- l'introduction d'un nouveau ligand dans un produit radiopharmaceutique
- un changement du solvant d'extraction pour un produit à base de plante médicinale

La partie *Application submitted in accordance with the following article in directive 2001/83/CE³* sert à préciser si la substance est nouvelle sur le marché ou déjà connue. En effet s'il s'agit d'un médicament générique, si le produit est semblable à un produit déjà sur le marché dans un état-membre ou dans l'Union Européenne mais présente des différences telles qu'une forme pharmaceutique différente ou un usage thérapeutique différent, si c'est un bio-similaire, une association de produits ayant déjà chacun une AMM ou un médicament qui relève

¹³ Règlement 1234/2008/CE de la Commission Européenne du 24 nov. 2008. (J.O.C.E L-334/7 du 12 déc. 2008)

d'un Informed Consent la substance est alors déjà connue des autorités. L'Informed Consent est un statut particulier pour un médicament qui possède la même composition qualitative et quantitative ainsi que la même forme pharmaceutique qu'un médicament ayant déjà une AMM. Le dossier soumis pour ce médicament fait référence aux modules 3, 4 et 5 du dossier CTD du médicament ayant déjà obtenu l'AMM. Les données pharmaceutiques, précliniques et cliniques déjà soumises sont alors utilisées pour l'évaluation dans le but d'obtenir une AMM et ne sont alors pas soumises à nouveau. Une partie est également réservée aux médicaments à base de plantes médicinales.

La partie *Consideration of this application requested under the following article in directive 2001/83/EC¹ or regulation (EC) N° 726/2004¹¹* sert à déclarer si le produit est sous le coup d'une AMM conditionnelle à une étude menée en parallèle à sa commercialisation ou sous le coup d'autres circonstances exceptionnelles.

Dans la partie *Requirements according to regulation (EC) N° 1901/2006¹⁴ (Paediatric regulation)*, le laboratoire définit si le médicament sera administrable ou non à la population pédiatrique.

La partie *Marketing autorisation application particulars* traite du produit dans sa globalité. Ainsi, le produit est identifié selon son ou ses noms commerciaux, le nom de la ou des substances qu'il contient et son code ATC. Ce code ATC permet de référencer une substance en fonctions de l'aire thérapeutique à laquelle elle appartient. Sa classe thérapeutique, son dosage, sa forme pharmaceutique, sa voie d'administration ainsi que la taille et les matériaux de son conditionnement sont mentionnés dans la partie *Strength, pharmaceutical form, route of administration, container and pack sizes*. Une partie spécifique est à compléter si le médicament intègre un dispositif médical.

La partie *Legal status* traite de la prescription ou non par un médecin du médicament. Le laboratoire peut proposer que le produit soit sujet à une prescription renouvelable, spéciale ou restreinte. Il est important de noter que ces catégories ne s'appliquent pas à tous les états-membres et qu'elles peuvent ne pas exister dans certains d'entre eux. Le laboratoire doit alors se renseigner au préalable sur les spécificités des pays où le dossier est déposé.

¹⁴ Règlement 1901/2006/CE du Parlement Européen et du Conseil du 12 déc. 2006. (J.O.C.E L-378/1 du 27 déc. 2006).

Dans la partie *Marketing authorisation holder / Contact persons / Company*, le laboratoire renseigne ses coordonnées ainsi que celles des personnes qui seront contactées par les autorités tout au long de la procédure. Une preuve du paiement des frais de procédures aux autorités peut être jointe. Le système de pharmacovigilance doit être décrit et la personne à contacter si besoin mentionnée.

Dans la partie *Manufacturers*, le ou les fabricants responsables de la libération des lots doivent être répertoriés et fournir des preuves de la détention d'un certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication. Il existe une section à part pour les produits sanguins et les vaccins. Les coordonnées de la personne en charges des rappels de lots sont également mentionnées. Les différents fabricants de la ou des substances actives et du produit fini sont également listés, qu'ils soient ou non sur le territoire de l'Union Européenne et doivent aussi fournir une preuve de la détention d'un certificat BPF. Les sous-traitants ayant mené des études cliniques de biodisponibilité ou de bioéquivalence utilisées dans ce dossier de soumission doivent également être cités.

La partie *Qualitative and quantitative composition* décrit comme son nom l'indique les compositions qualitative et quantitative du produit fini en substance(s) active(s) et excipients. Les matières premières d'origine humaine ou animale contenues dans le produit fini ou utilisées durant le processus de fabrication doivent être mentionnées tout comme l'éventuelle présence d'OGM.

Le laboratoire doit mentionner dans la partie *Scientific advice* si un avis scientifique de l'EMA ou d'un état-membre a déjà été rendu au sujet de ce produit.

Dans la partie *Other Marketing Authorisation application*, le laboratoire doit déclarer si une AMM a déjà été obtenue, refusée, suspendue ou révoquée ou si une demande est en cours dans un autre état-membre ou hors Union Européenne.

Enfin le laboratoire liste les documents annexes à l'Application Form quand cela est nécessaire dans la partie *Annexed documents*. Ces annexes varient selon le type d'évènement réglementaire et peuvent être entre autres une preuve de paiement, un certificat BPF ou différentes lettres. Le plan d'une Application Form dans le cadre d'une demande d'AMM initiale est repris dans [l'annexe 6](#).

1.9.1.2 Application Form dans le cadre d'une variation d'AMM

Une AMM déjà obtenues peut être modifiée selon la directive 2001/83/CE³ et les règlements 726/2004/CE¹¹ et 1234/2008/CE¹³ modifiés par le règlement 712/2012/UE¹⁵ de la Commission Européenne du 3 août 2012. Ces modifications sont appelées variations. Elles peuvent être majeures ou mineures et avoir plus ou moins d'impact sur l'utilisation du médicament.

Sur la première page de ce type d'Application Form, le laboratoire doit d'abord indiquer si le médicament est à usage vétérinaire ou humain, le type de procédure par laquelle il a été enregistré et le RMS et les CMS si nécessaire. Il doit ensuite préciser le type de variation d'AMM soumise. Les variations peuvent être de type I_{AIN}, I_A, I_B, ou II.

Les variations de type I_A sont définis par le règlement européen 1234/2008/CE¹³. Ce sont des modifications mineures qui n'ont pas ou peu d'impact sur la Qualité, Sécurité et Efficacité du médicament et qui ne requièrent pas d'approbation des autorités avant leur implémentation par le laboratoire. Les variations de type I_A peuvent être soumises jusqu'à 12 mois après leur implémentation, mais aussi plus tôt dans un souci de facilitation du cycle de vie du dossier.

Les variations de type I_{Ain} sont des variations de type I_A, donc implémentées immédiatement et sans besoin d'approbation, mais qui sont aussi notifiées immédiatement aux autorités.

Les variations de type II sont définis par le règlement européen 1234/2008/CE¹³ comme des variations majeures qui ne sont pas des extensions d'AMM mais qui ont un impact significatif sur les paramètres de Qualité, Sécurité et Efficacité du médicament. Elles doivent être approuvées par les autorités avant d'être mises en place. Il existe des variations de type II particulières dite de type II article 29 qui sont des variations de type II relevant de la pédiatrie, l'article 29 appartenant au règlement européen 1901/2006/CE¹⁴ du 12 décembre 2006.

Les variations de type I_B sont, elles aussi, définies par le règlement 1234/2008/CE¹³ comme des variations qui ne sont ni de type I_A, ni de type II, ni des extensions d'AMM. Ces variations doivent alors être notifiées aux autorités

¹⁵ Règlement 712/2012/UE de la Commission Européenne du 3 août 2012. (J.O.C.E L-209/4 du 4 août 2012).

compétentes qu'elles soient nationales ou communautaires avant leur implémentation mais n'ont pas besoin d'approbation formelle.

Une variation est considérée comme Unforeseen quand elle n'est pas répertoriée au préalable par les autorités. Elle peut également être considérée comme une variation mineure de type IB par défaut. La variation peut être présentée seule, groupée avec d'autres variations ou en worksharing.

Un laboratoire peut grouper plusieurs variations si :

- elles sont de type IA ou IAin et concernent le même produit
- elles sont de type IA ou IAin et concernent plusieurs médicaments appartenant au même laboratoire à condition qu'elles soient identiques pour chaque médicament
- elles sont de type IA ou IAin et concernent plusieurs médicaments appartenant au même laboratoire à conditions que ces variations soient les mêmes pour chaque médicament et soient adressés aux mêmes états-membres

Le worksharing est défini par l'article 20 du règlement 1234/2008/CE¹³. Il permet à un laboratoire de soumettre conjointement une variation ou un groupe de variations de type IB ou Type II concernant plusieurs AMM à condition qu'elles soient identiques pour chaque AMM.

Toujours sur la première page, le laboratoire doit indiquer, s'il présente une variation d'AMM de type IB ou II, l'objet ou les objets de la variation à savoir :

- un changement d'indication thérapeutique
- des besoins pédiatriques
- une question de sécurité d'emploi du médicament
- une restriction urgente de sécurité
- la qualité
- la variation annuelle du vaccin humain contre la grippe
- une autre raison

Le laboratoire doit également fournir ses nom et adresse ainsi que les coordonnées de la personne à contacter par les autorités.

Dans la partie suivante, *Products concerned by this application*, le laboratoire liste les produits concernés par la ou les variations en renseignant leur nom commercial, la substance active, la forme pharmaceutique, le dosage, le nom du titulaire de l'AMM, le numéro d'AMM et le numéro de variation dans le cadre d'une MRP.

Dans la partie *Type(s) of change(s)*, le laboratoire décrit la variation qu'il soumet et la justification de celle-ci.

Des parties supplémentaires sont à remplir dans certains cas :

- variation de Type II proposant de nouvelles indications dans le traitement des maladies orphelines
- variation de Type II pour des besoins pédiatriques
- variation de Type II visant à étendre l'exclusivité du brevet d'exploitation du ou des médicaments

Dans la partie *Declaration of the Applicant*, le laboratoire donne la date d'implémentation qu'elle soit passée ou à venir et peut ensuite inclure une preuve de paiement. Le document est ensuite finalisé par la ou les signatures des représentants du laboratoire. Une Application Form dans le cadre d'une variation d'AMM est disponible en annexe 8.

1.9.1.3 Application Form dans le cadre d'un renouvellement d'AMM

Comme pour une Application Form de variation d'AMM, le laboratoire doit d'abord indiquer sur la première page si le médicament est à usage vétérinaire ou humain puis le type de procédure par laquelle il a été enregistré.

Le laboratoire doit donc indiquer le RMS et les CMS, le cas échéant. Dans le cadre d'une AMM nationale, le laboratoire doit préciser le pays dans lequel il demande le renouvellement d'AMM.

Le laboratoire communique ensuite les renseignements sur le médicament : le nom commercial, la substance active, la classe thérapeutique, le code ATC, la forme pharmaceutique, le dosage, la voie d'administration et le numéro d'AMM. Il précise aussi ses coordonnées tout comme celle de la personne à contacter si besoin par les autorités.

Dans la partie *Approved manufacturers*, le laboratoire titulaire de l'AMM, renseigne le nom du fabricant responsable de la libération des lots puis le site où sont réalisés les contrôles de lots ainsi que tous les fabricants du produit fini mais aussi des matières premières et du principe actif.

Le laboratoire détaille ensuite la composition qualitative et quantitative du médicament dans la partie *Qualitative and quantitative composition in terms of the active substance(s) and the excipient(s)*.

Il peut aussi proposer des modifications sur les Informations Produits puis liste les documents annexés fournis avec l'Application Form et finit avec une déclaration de conformité.

Ces différentes Application Forms permettent aux autorités d'avoir l'ensemble des données administratives nécessaires à identifier la demande du laboratoire. Bien que ces types de modèles d'Application Form aient des parties communes, les champs qui diffèrent permettent d'avoir un modèle spécifique et adapté à chaque événement réglementaire. Une Application Form dans le cadre d'un renouvellement d'AMM est disponible en annexe 7.

1.9.2 - Les Application Forms électroniques (eAF)

L'Application Form électronique est comme son nom l'indique la version électronique de l'Application Form. Elle est le produit d'un travail synergique entre la Commission Européenne, l'EMA et les autorités nationales de santé des pays membre de l'EEE.

Elle tend à remplacer la version papier de l'Application Form. Comme celle-ci, elle est incluse dans la section 1.2 du module 1 du CTD et a un caractère purement administratif, non scientifique et permet de récapituler la demande afin de permettre aux autorités d'identifier rapidement l'évènement réglementaire.

L'eAF doit être obligatoirement fournie dans le cadre d'une demande d'AMM, d'un renouvellement ou d'une variation d'AMM liés à la procédure centralisée depuis le 1^{er} juillet 2015. Elle n'est pour l'instant pas obligatoire pour les autres procédures. L'EMA met à disposition des laboratoires, comme pour les Application Forms, trois modèles vierges d'eAF selon le type d'évènement réglementaire. Ainsi, il y a un

modèle pour les demandes d'AMM initiales¹⁶, un autre pour les renouvellements d'AMM¹⁷ et enfin un autre pour les variations d'AMM¹⁸. La version en cours en juillet 2015 est la version 1.18.0.

La principale différence avec l'Application Form tient au format du document. En effet, l'eAF est un document au format PDF connecté téléchargeable sur le site eSubmission <http://esubmission.ema.europa.eu>. Ce PDF est dit connecté car certains champs du document sont des menus déroulants reliés à une base de données de l'EMA. Le rédacteur devra alors choisir parmi les valeurs proposées celles qui correspondent à son produit. Les menus déroulants seront utilisés pour renseigner certaines données comme le nom de la substance active, la forme pharmaceutique, le code ATC et le pays dans lequel le laboratoire demandeur est établi. Ceci implique que toutes les données soient contenues et mises à jour dans les bases de l'EMA. D'autres champs à remplir vont être dit libres, par opposition aux champs contenus dans les menus déroulants, c'est-à-dire que le rédacteur devra les remplir en saisissant les informations.

Le remplissage d'une eAF implique l'import de la signature scannée du Pharmacien Responsable et parfois de la personne en charge du produit au sein du laboratoire pharmaceutique. Ces signatures sont importées sous des formats d'images et ne sont pas des signatures électroniques. Cet import doit être réalisé en dernier, car une fois effectué, le rédacteur ne peut plus ni remplir ni modifier le document. L'eAF présente une fonction *Validation Form* qui permet de vérifier qu'il ne manque pas d'informations. Cette fonction permet de ne pas oublier de remplir des champs mais ne vérifie en aucun cas l'exactitude des données soumises. Une autre fonction permettant d'exporter les données du document au format XML a été incluse. L'intérêt principal des fichiers XML est, pour les laboratoires pharmaceutiques, de pouvoir générer automatiquement le remplissage des eAF via un logiciel qui extrairait les informations contenues dans les bases de données du laboratoire. Pour les autorités de santé, l'intérêt est qu'elles puissent importer les données contenues dans les eAF vers leurs bases de données.

¹⁶ European Medicines Agency. Notice to applicants Medicinal Products for Human Use, volume 2B Module 1.2: Administrative information Application form [Internet]. 2015.
Disponible sur:http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/eaf_18/maa_human_v1.18.0.0.pdf

¹⁷ European Medicines Agency. Notice to Applicants : Application Form for Renewal of a Marketing Authorisation [Internet]. 2015.
Disponible sur:http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/eaf_18/renewal_v1.18.0.0.pdf

¹⁸ European Medicines agency. Application for variation to a marketing authorisation [Internet]. 2015.
Disponible sur:http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/eaf_18/variation_v1.18.0.0.pdf

Ce passage de l'Application Form à l'eAF a été instauré dans un souci d'amélioration de la qualité des données transmises auprès de l'EMA qui aura ainsi plus de facilité à les traiter.

1.10 - Le Common Repository ou Référentiel Commun

Le Common Repository est un autre projet au long cours de l'EMA. Ce projet a pour objectif de mettre à disposition des autorités de santé de chaque pays de l'EEE une base documentaire hébergée par l'EMA contenant les dossiers de tous les médicaments enregistrés en Europe.

L'EMA s'est appuyé, dans le cadre de ce projet, sur l'architecture du logiciel EURS (Extedo Universal Review System). Cet outil est utilisé à l'EMA et dans plus de 20 autorités nationales de l'EEE. Un groupe EURS and Central Repository Implementation a été créé incluant des membres de l'EMA et de 14 états membres afin de suivre l'implémentation d'EURS, de trouver des solutions aux problèmes posés au cours de ce mécanisme de diffusion du système et de surveiller tous les autres aspects de l'implémentation du Common Repository. Ce groupe est placé sous l'égide de l'eSubmission CMB.

Une fois les tests relatifs au Common Repository effectués avec succès, le dispositif a été implémenté avec une copie de chaque soumission eCTD par procédure centralisée, préalablement validée techniquement par le système EURS, qui est maintenant accessible à tous les états membres de l'EEE.

1.11 - Le PSUR ou Periodic Safety Update Report et le PSUR Repository

1.11.1 - Les PSURs

Comme vu dans la [section 1.4.1.5](#), un Periodic Safety Update Report est un rapport de pharmacovigilance. Il est émis par les laboratoires en période post-AMM afin de mettre à jour les informations de sécurité relatives à un médicament et de vérifier que le rapport Bénéfice/Risque est toujours intéressant pour le patient. Les PSURs sont soumis aux autorités à des dates convenues à l'avance et sont régis par le règlement 726/2004/CE¹¹ et la directive 2001/83/CE³. Classiquement, les PSURs doivent être soumis tous les six mois durant les deux premières années suivant l'Autorisation de Mise sur le Marché du médicament, une fois par an durant les deux

années suivantes, puis lors du renouvellement d'AMM (5 ans après l'autorisation initiale). Par la suite, ils doivent être fournis tous les 5 ans. Ils peuvent aussi être fournis sur demande des autorités compétentes et doivent alors être soumis immédiatement.

Le PSUR présente une analyse critique et concise du rapport Bénéfice/Risque en tenant compte d'éventuelles nouvelles informations de pharmacovigilance. Il reprend pour chaque médicament les indications, voies d'administration et les différents dosages. Le laboratoire doit analyser les données de pharmacovigilance (notifications d'effets indésirables) et proposer, si besoin des modifications de l'Information Produit et du plan de gestion des risques.

Le format des PSURs est décrit dans le règlement 520/2012/UE¹⁹ et dans le Module VII "Periodic Safety Update Report" de la guideline sur les bonnes pratiques de Pharmacovigilance (GVP). La table des matières d'un PSUR est disponible en annexe 9.

Les PSURs sont évalués par le PRAC, le CMDh, le CHMP et les autorités nationales compétentes qui pourront alors décider de suspendre ou retirer l'autorisation lorsque le médicament est nocif dans ses conditions d'utilisation.

1.11.2 - Le PSUR Repository

Conformément au règlement 726/2004/CE¹¹ qui traite de la soumission électronique des PSURs, à la directive 2001/83/CE³ et au règlement 520/2012/UE¹⁹, le dispositif du PSUR Repository a été mis en place en Janvier 2015. Il vise à établir la soumission électronique des PSURs. Ainsi, les laboratoires devront à terme soumettre l'ensemble des PSURs par voie électronique via un portail de soumission électronique. Le PSUR Repository concerne également le stockage et la consultation par les autorités nationales et par l'EMA des PSURs soumis par les laboratoires ainsi que de leurs rapports d'évaluations. Tous les PSURs soumis via le portail eGateway sont maintenant stockés dans la base de données du PSUR Repository. L'EMA, le PRAC, le CHMP, le CMDh ainsi que toutes les autorités nationales de

¹⁹ Règlement 520/2012/CE de la Commission Européenne du 19 juin 2012. (J.O.C.E L-159/5 du 20 juin 2012).

l'EEE auront accès à cette base de données y compris pour les médicaments non enregistrés sur leur territoire.

La directive 2010/84/UE²⁰ du 15 décembre 2010 a permis de créer un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance : le PRAC. Il fait partie de l'EMA et émet des recommandations sur toute question de pharmacovigilance quelle que soit la procédure d'enregistrement. Ces recommandations sont ensuite étudiées par le CHMP qui évalue les demandes relatives aux médicaments enregistrés via une procédure centralisée ou par le CMDh pour les médicaments enregistrés en procédure décentralisée ou par reconnaissance mutuelle.

Toujours dans un processus de centralisation des soumissions des PSURs, l'EMA a mis en place l'European Union PSUR Single Assessment (PSUSA) ou évaluation unique du PSUR pour évaluer les données de pharmacovigilance d'une substance ou d'une combinaison de substances pour laquelle plusieurs laboratoires ont obtenu une AMM. Les dates de soumission de PSURs émanant de différents laboratoires et relatifs à une même substance ont été harmonisées dans la liste EURD²¹ (European Union Reference Dates). L'EMA la met à disposition sur son site Internet afin d'informer les laboratoires des dates et de la fréquence de soumission des PSURs pour chaque substance qui se voit attribuer un numéro de PSUSA commun à tous les laboratoires commercialisant la substance. Le but de ce dispositif est de produire une évaluation unique pour chaque substance afin d'harmoniser les évaluations et de désengorger les services chargés d'évaluer les PSURs. Les PSURs relatifs à la même substance sont alors soumis à la même date et un rapport unique d'évaluation est produit puis diffusé auprès de tous les laboratoires titulaires d'une AMM pour cette substance.

²⁰ .Directive 2010/84/UE du Parlement Européen et du Conseil du 15 déc. 2010 (J.O.C.E L-348/74 du 31 déc. 2010).

²¹ European Medicines Agency. List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs) [Internet]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&

2 - Présentation de la feuille de route de la soumission électronique en Europe diffusée par l'EMA

eSubmission Roadmap



(reflecting final adopted version 1.0 dated 141107)

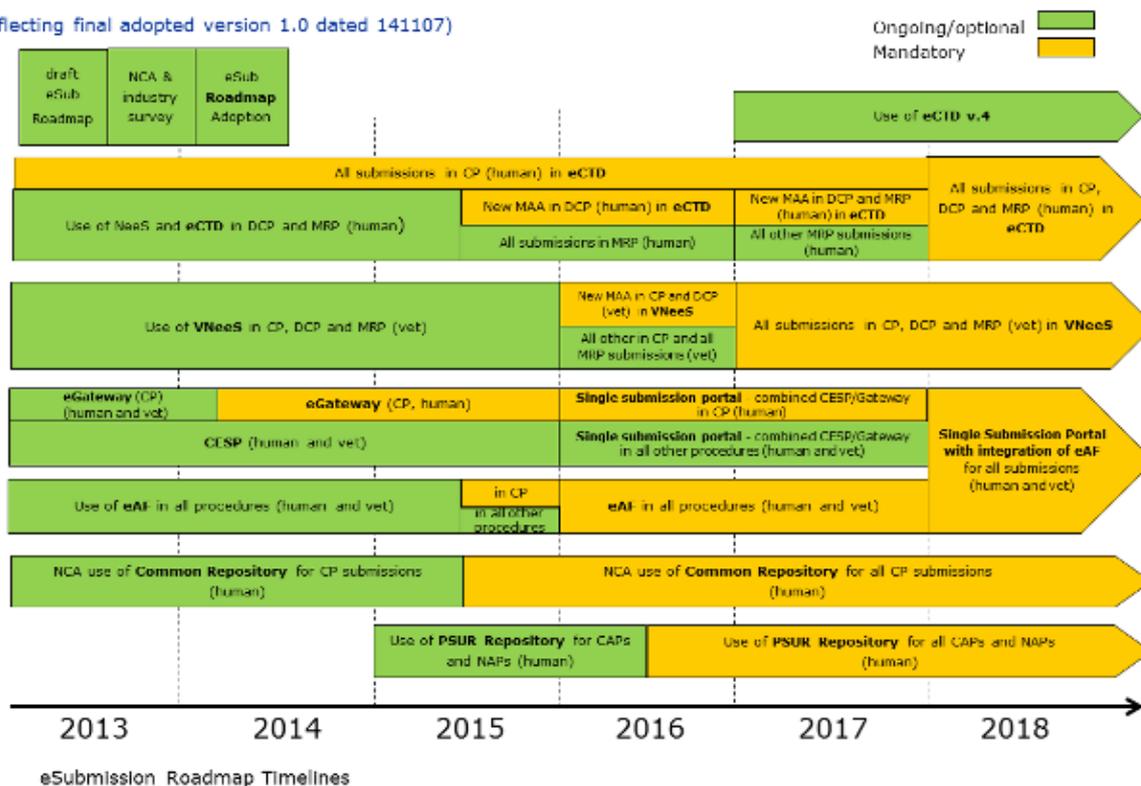


Figure 6: La feuille de route de la soumission électronique diffusée par l'EMA (Disponible sur: <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/cmbdocumentation.html>)

Cette feuille de route fait partie de la stratégie télématique européenne développée par la Gouvernance Télématique Européenne. Elle a été validée par l'EUTMB (European Union Telematics Management Board) le 1er octobre 2014, puis légèrement modifiée pour être diffusée le 7 novembre 2014 dans sa version 1.0, actuellement en cours. Elle a été élaborée par le TIGes, le Telematics Support Group (TSG), le HMA et des membres de l'industrie pharmaceutique. Les étapes de sa mise en place sont décrites dans le tableau I.

Version	Date	Participants contribuant à la révision de la feuille de route
0.1	Novembre 2012	TIGes, association de l'industrie pharmaceutique, TSG (Telematics Support Group) et HMA
0.2	Mars 2013	TIGes et TSG
0.3	Avril 2013	TIGes, TSG et HMA
0.4	Mai 2013	TIGes
0.5	Juin 2013	TIGes
0.6	Juin 2013	TIGes
0.7	Juin 2013	Diffusé aux membres du TIGes et publié pour consultation
0.8	Mai 2014	Diffusé au HMA pour validation puis aux membres du CMDh et du TIGes pour commentaires et enfin à l'eSubmission CMB pour des mises à jour ultérieures
Ébauche 1.0	Juillet 2014	L'eSubmission CMB crée une ébauche avant la validation puis le document est distribué au comité exécutif du Telematics Implementation Group (TIG) qui l'a approuvé le 24 Juillet 2014, puis au directeur du TIG, aux membres du CMDh et du TIGes et enfin à ceux de l'EMA, du TIGes et du site de l'eSubmission puis à l'EUTMB qui l'a finalement adopté le 1er Octobre 2014
Version finale 1.0	Novembre 2014	Mise à jour finale par l'eSubmission CMB de la section 5.3 (introduction et réception de PSUR Repository) en lien avec les décisions de l'EUTMB et diffusion au HMA, à la direction du TIG, au CMDh et à des associations de l'industrie pharmaceutique. Le document est ensuite publié sur les différents sites du réseau

Tableau I : Les étapes de création de la feuille de route de la soumission électronique de l'EMA

La feuille de route de la soumission électronique reprend et résume les étapes d'optimisation de la soumission électronique dans l'EEE, qu'elles soient optionnelles ou obligatoires, pour la période allant de début 2013 à fin 2018. Celles-ci sont représentées en vert lorsqu'elles sont optionnelles et en jaune lorsqu'elles deviennent obligatoires. La phase où la mesure est optionnelle permet aux laboratoires et aux autorités de tester les mesures mises en place et ainsi d'être au point quand la mesure sera en vigueur de façon obligatoire. Le but est de communiquer aux autorités nationales, aux laboratoires pharmaceutiques ainsi qu'au public le calendrier de mise en place des étapes d'optimisation de la soumission électronique. Cette feuille de route englobe la soumission électronique des informations réglementaires pour toutes les procédures d'enregistrement communautaires (procédures centralisée, par reconnaissance mutuelle et décentralisée) ou nationales. Elle traite de 5 axes de mise en place à savoir les formats de dossiers (humains et vétérinaires), les portails de soumission électronique, les eAF, le Common Repository et le PSUR Repository. A l'origine, la feuille de route de la soumission électronique a été mise en place en raison de l'augmentation du nombre d'exigences réglementaires introduites par la législation

qui a rendu nécessaire une mutualisation des ressources et des données. En effet, au vu de la conjoncture financière actuelle, sa mise en place permet d'anticiper les coûts et d'optimiser les ressources humaines et budgétaires tant du côté des autorités que de celui de l'industrie pharmaceutique. Celle-ci a d'ailleurs contribué à l'élaboration de ce document. En effet, en haut à droite de la feuille de route, il est mentionné la participation de l'industrie pharmaceutique (Industry survey) mais aussi des autorités nationales compétentes (NCA) à la conception de ce projet. Une première proposition (draft) avait été formulée avant l'adoption de la feuille de route dans sa version actuelle (eRoadmap adoption).

L'objectif global des actions décrites dans la feuille de route de la soumission électronique est de mettre en place une soumission électronique des dossiers d'AMM de qualité c'est à dire sûre et efficace à travers le réseau réglementaire européen des médicaments l'European Medicines Regulatory Network. Plus précisément, les objectifs de l'EMA visés à travers cette feuille de route sont de :

- mettre en place un traitement cohérent, efficace et sécurisé des données réglementaires par voie électronique pour toutes les procédures et ce durant tout le cycle de vie réglementaire du médicament
- mettre en place une soumission des dossiers totalement électronique sans support physique (papier, CD-Rom)
- mettre en place un portail d'accès unique pour les soumissions vers toutes les autorités européennes
- garantir un accès identique à toutes les autorités à des informations réglementaires identiques
- mettre en place un format unique de soumission électronique d'informations réglementaires conformément aux standards internationaux

A court terme, la priorité est donnée à la mise en place du format unique de soumission électronique pour les procédures européennes et à plus long terme elle sera accordée à l'extension de ce format unique de soumission électronique aux procédures nationales. Un prérequis du succès de ces implémentations est que les différentes autorités travaillent en synergie c'est à dire qu'elles adoptent cette vision commune et œuvrent dans la même direction.

3 - Historique de la mise en place des améliorations de la soumission électronique en Europe jusqu'à aujourd'hui (Juillet 2015)

Bien avant la feuille de route de l'EMA, de nombreux projets ont été lancés, visant aussi à instaurer une soumission électronique de qualité. Ces projets avaient déjà permis de soulever les problématiques que l'EMA cherche à résoudre actuellement à savoir la soumission au format papier, des formats de dossier, de la transmission de ceux-ci et de la sécurisation des données.

3.1 - Les formats de soumission

Dans les années 1980, l'augmentation du nombre de dossiers papiers soumis aux autorités, le volume de stockage que ces dossiers représentaient et la difficulté à les traiter rapidement ont provoqué un engorgement des services d'évaluation des dossiers d'AMM. De leur côté, les laboratoires pharmaceutiques souhaitaient améliorer le délai de traitement de leurs demandes et mettre en place un format de soumission global. L'objectif clairement affiché en mettant en place un format global était de pouvoir diffuser le même dossier dans plusieurs régions du monde pour raccourcir le délai d'élaboration des dossiers d'AMM et donc commercialiser plus rapidement leurs médicaments. Au vu de leurs intérêts convergents, de nombreuses autorités de santé et des firmes pharmaceutiques se sont réunis afin de trouver des solutions et ont élaboré les premiers projets de soumission électronique afin de régler les problèmes récurrents d'archivage et de revue des documents générés par les soumissions au format papier.

Dès 1989, à l'initiative de l'agence de santé allemande, le projet Drug Application Methodology with Optical Storage (DAMOS) est lancé. 17 compagnies pharmaceutiques et de nombreuses agences de santé européennes se sont joint à l'agence allemande de santé pour organiser le projet en 4 groupes de travail :

- Gestion du flux de données
- Techniques d'informations

- Développement du Computer Assistance New Drug Application (CANDA) initié par la Food and Drug Administration (FDA) en 1985
- Perspectives européennes

Les principaux challenges de ce projet étaient alors de créer un format qui supporte les requis des différents pays grâce à une approche globale, de mettre en place des standards internationaux ouverts, accessibles au monde entier et de créer un modèle de soumission robuste et durable. Les membres du projet DAMOS voulaient que les dossiers soumis soient évolutifs avec une notion de cycle de vie documentaire, que les séquences soient reliées entre elles avec la notion d'incrémentation et que ces données soient archivables et consultables pendant au moins 30 ans. Pour cela, il a fallu développer une interface qui serve à la fois les besoins des agences de santé et des laboratoires pharmaceutiques et qui permette de transférer rapidement et de façon sécurisée les données

Le projet DAMOS a connu plusieurs étapes. Ainsi dans sa version 1.0, la structure de l'interface de transfert de données a été développée. Dans sa version 2.0, une aide à la navigation et la connexion des documents avec la table des matières ont été mis en place. Enfin, dans la version 3.0, le format DAMOS prenait en charge les hyperliens inclus dans les dossiers et est devenu compatible avec les formats Microsoft Word®, Excel® et PDF. Le format DAMOS est donc devenu un standard électronique pour le transfert et le stockage de tous types d'informations contenues dans un dossier réglementaire et pouvait être stocké sur CD-ROM. Il permettait à l'évaluateur du dossier notamment de naviguer facilement à travers les documents et de trouver rapidement l'information qu'il recherche. Le projet DAMOS a ensuite été inclus dans le projet Market Authorisation by Network Submission and Evaluation (MANSEV) de la Commission Européenne.

En 1993, la France à travers une collaboration entre son autorité de santé de l'époque, l'Agence du Médicament, et le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique a mis en place un groupe de travail sur la dématérialisation des soumissions des dossiers d'AMM : le projet de Soumission Electronique des Dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché ou projet SEDAMM. L'Agence du Médicament voulait ainsi mettre en place une interface de communication utilisant le format HTML et un plan standard des dossiers de soumissions afin de rassembler toutes les données réglementaires de façon organisée pour les placer sur un support du type CD-ROM. Le dossier contenait alors une table des matières navigable et des

hyperliens. Le projet a été mené via des logiciels sous licences gratuites afin de ne favoriser aucun fabricant de logiciel et que les utilisateurs n'aient pas à acheter des licences coûteuses. Entre octobre 1996 et octobre 1997, 20 dossiers de demandes d'AMM ont été soumis via SEDAMM en France. Un rapprochement nommé SEDAMOS a eu lieu entre les groupes de travail français (SEDAMM) et allemand (DAMOS) puis le tout a été absorbé par le projet européen MANSEV.

Ce projet nommé Market Authorisation by Network Submission and Evaluation (MANSEV) est le projet de soumission électronique lancé par la Commission Européenne. Il a été créé afin d'optimiser l'évaluation des dossiers soumis et avait vocation à développer un véritable réseau européen du médicament. Là aussi, un partenariat entre les agences de santé et l'industrie pharmaceutique a été mis en place. Ce projet, initié par le Docteur Fernand Sauer, a rassemblé au départ les agences de santé britannique, allemande et française, 5 firmes pharmaceutiques à savoir GlaxoWellcome, SmithKline Beecham, Jansen, Pharmacia-Upjohn et Hoechst Marion Roussel et des partenaires techniques comme le Joint Research Center de l'Institut Environnemental de l'Union Européenne, Cap Gemini, Artificial Intelligence Software et Zentrum fur Graphische Datenverarbeitung. Ce consortium a signé un contrat avec la Commission Européenne le 1^{er} Décembre 1996, qui marque la date officielle de lancement du projet. Ce projet a comporté 6 phases :

- Management du projet
- Spécification des besoins
- Développement logiciel
- Intégration du prototype
- Intégration du pilote
- Exploitation des résultats

Le projet MANSEV avait pour ambition de mettre en place un système complet traitant le cycle réglementaire dans son intégralité dans le but de pouvoir archiver des données pendant 40 ans malgré l'obsolescence rapide des systèmes. Il était voué à mettre en place un réseau européen de transfert et de stockage des données en conformité avec la directive 65/65/CE¹ répondant à la fois aux besoins des laboratoires pharmaceutiques et aux agence de santé.

De 1997 à 2002, le programme Eudranet est venu remplacer le projet MANSEV. Ce projet, toujours piloté par la Commission Européenne mais administré par l'EMA, visait également à mettre en place un réseau de communication et d'information au service des médicaments à usage humain et vétérinaire afin de permettre un partage sécurisé et structuré des données pharmaceutiques entre les autorités et l'industrie pharmaceutique. Eudranet est un réseau pour la soumission et l'évaluation des dossiers d'AMM, la pharmacovigilance et la bonne circulation des informations notamment grâce à Eudralink, service d'envoi sécurisé d'emails et de fichiers. Entre temps, la stratégie télématique européenne a été conçue en 2000. Elle a permis la mise en place d' :

- EudraCT, base de données des essais cliniques
- EudraGMP, base de données réglementaires des domaines de la distribution et de la fabrication
- Eudrapharm, base de données des médicaments enregistrés (et son équivalent vétérinaire l'EU Veterinary Medicinal Product database)
- EudraVigilance, base de données de pharmacovigilance (et son équivalent vétérinaire EudraVigilance Veterinary)
- European Review System (EURS), groupe d'implémentation du validateur EURS,
- EU Telematics Controlled Term qui gère le vocabulaire et le cadre de la télématique Européenne Standards for electronic submission qui traite de la mise en place de la soumission électronique et intègre le programme de soumission électronique de l'EMA présenté dans cette thèse.

La stratégie télématique européenne englobe également Eudranet et Eudralink.

D'autres initiatives internationales ont aussi vu le jour comme, le projet Multiagency Electronic Regulatory Submission (MERS), lancé en janvier 1994 par les autorités de santé canadienne, américaine, néerlandaise, suédoise et australienne. Ce projet qui incorporait les formats PDF et XML a été abandonné, bien que le dispositif fonctionnait, car le coût de production des dossiers était trop important.

Malgré toutes ces initiatives, aucune n'est parvenue à s'imposer comme une solution réelle et durable. Pire, la multiplication des projets, et donc des formats, a engendré une situation encore plus complexe qu'avec la soumission papier car les agences se sont retrouvées confrontées à une multitude de formats nécessitant chacun des logiciels spécifiques pour leur évaluation. Cette situation n'a bien évidemment pas permis de diminuer la durée d'évaluation des dossiers soumis. Malgré tout, ces initiatives ont permis d'acquérir de l'expérience en matière de soumission électronique et d'en appréhender les difficultés mais aussi les solutions à mettre en place pour les contourner.

La véritable avancée est à mettre au crédit de l'ICH qui a mis en place le CTD ([voir section 1.4.1](#)) afin d'harmoniser le plan des dossiers en Europe, Japon et Etats-Unis. Le groupe ICH M2 a, lui, mis en place l'eCTD ([voir section 1.4.2](#)), version électronique du CTD, utilisé comme format d'échange de données entre les laboratoires pharmaceutiques et les autorités de santé en septembre 2002.

Bien que la mise en place de l'eCTD soit un succès, son implémentation a connu quelques soucis. En effet, lorsque l'eCTD a atteint sa version 3.0, aucun logiciel déjà existant n'était capable de générer ou d'exploiter les fonctions d'un eCTD et les fichiers XML devait être codés à la main. Ce contretemps, dû à la sollicitation tardive des développeurs logiciels par l'ICH, a ralenti sa diffusion et son utilisation par les laboratoires pharmaceutiques et les autorités de santé. Il existe maintenant de nombreux logiciels de management des dossiers au format eCTD qui permettent d'utiliser des modèles de dossier, d'assigner des documents dans le dossier, c'est-à-dire constituer le dossier, de générer automatiquement les fichiers XML et de visualiser les dossiers eCTD.

Actuellement, l'eCTD en est à sa version 3.2.2. Comme vu à la [section 1.4.2](#), un dossier eCTD est composé d'un plan défini en l'occurrence celui du CTD, de fichiers XML et de documents au format PDF navigables nommées selon des conventions. Les deux fichiers XML prennent en charge les métadonnées qui gèrent le numéro de la séquence, le cycle documentaire et la génération des tables des matières. L'eCTD présente l'avantage d'être un format standard exploitable à l'échelle industrielle. La validité technique d'un dossier au format eCTD est testée avant toute soumission grâce à un des nombreux validateurs disponibles qui permet de voir si des fichiers ou des hyperliens ne sont pas altérés. Il existe aussi des

validateurs de documents unitaires composant le dossier pour s'assurer qu'ils sont bien au format requis.

Devant le faible nombre de soumission par eCTD à son lancement, le format NeeS a été introduit en 2007 et présenté comme un format alternatif à l'eCTD, moins contraignant techniquement. Comme vu dans la [section 1.4.3](#), le format NeeS suit aussi le plan du CTD mais à la différence de l'eCTD, il ne comporte pas de fichiers XML. Ses tables des matières sont donc au format PDF navigables. Le NeeS est actuellement disponible dans sa version 4.0 et peut être utilisé dans le cadre d'évènements réglementaires liés aux procédures décentralisée, par reconnaissance mutuelle et nationale. Il n'est plus utilisé dans le cadre des procédures centralisées depuis le 1er Janvier 2010 et l'obligation de soumettre par eCTD dans ce cadre-là.

Depuis le 1er Janvier 2009, l'EMA accepte les formats électroniques de soumission électronique, qu'ils soient eCTD ou NeeS, pour tous les évènements réglementaires (demande d'AMM initiale, variation d'AMM, renouvellement d'AMM, réponse aux questions des autorités) relatifs à une procédure centralisée. La soumission au format eCTD est toutefois recommandée

Depuis le 1er Juillet 2009, l'EMA recommande fortement cette soumission électronique qu'elle soit au format eCTD ou NeeS, l'eCTD étant toujours le format recommandé, pour tous les évènements réglementaires relatifs à une procédure centralisée.

Depuis le 1er Janvier 2010, l'EMA n'accepte plus que les soumissions au format eCTD pour tous les évènements réglementaires dans le cadre d'une procédure centralisée.

Au 1er juillet 2015, les soumissions par procédure par reconnaissance mutuelle et par procédure décentralisée peuvent se faire au format eCTD ou au format NeeS pour tous les évènements réglementaires liés à ces procédures (demande d'AMM initiale, variation d'AMM, renouvellement d'AMM, réponse aux questions des autorités). La soumission par format eCTD reste pour l'instant optionnelle.

Cette non uniformisation des formats de soumission pour les procédures décentralisées et par reconnaissance mutuelle entraîne une disparité des guidelines, des critères de validation et un cycle de vie documentaire disparate entre les états concernés par ces procédures ce qui empêche leur harmonisation. Ces différents

formats impliquent des difficultés d'export des dossiers qui sont ensuite stockés dans de multiples bases de données. Ils impliquent également des difficultés d'échanges de documents entre les autorités, sans parler des différences d'exigences techniques au sujet de ces documents qui pourront être acceptables pour certaines autorités et non exploitables pour d'autres. Ainsi, la validation technique des séquences par plusieurs autorités nationales ayant des critères différents peut entraîner des rejets injustifiés du dossier de demande d'AMM et en retarder l'évaluation.

3.2 - Les médias de soumission

Deux portails européens sont actuellement en place : le CESP ([voir section 1.8.1](#)) qui permet aux autorités nationales de recevoir les dossiers qui leur sont soumis et l'eGateway ([voir section 1.8.2](#)) qui permet de déposer auprès de l'EMA.

L'outil CESP est utilisé dans le cadre des événements réglementaires relatifs aux MRP, DCP et à certaines procédures nationales. Il n'est pas utilisé pour tous les événements réglementaires dans tous les pays de l'EEE car tous ne sont pas au même niveau de traitement des données électroniques (Voir tableau II). Il est important de noter que chaque autorité nationale demande 1 à 4 CD ou DVD en plus du dossier soumis par CESP selon qu'il soit RMS ou CMS dans les DCP ou MRP. Dans le cadre des procédures nationales, le HMA avait annoncé en février 2005 que toutes les autorités nationales affiliées n'accepteraient que des soumissions totalement électroniques dès fin 2009, ce qui n'a pas été le cas. Ainsi certains états-membres de l'EEE demandent encore des documents papier originaux dans le cadre des procédures décentralisée et par reconnaissance mutuelle (Voir tableau III).

Pays	Média de soumission dans le cadre d'une AMM initiale par procédure décentralisée ou par reconnaissance mutuelle	Média de soumission pour les procédures nationales dans le cadre d'une AMM initiale
Autriche	Soumission par CESP	Soumission par CESP
Belgique	Soumission par CESP	Soumission par CESP
Bulgarie	Pas de soumission par CESP → CD/DVD	Pas de soumission par CESP → CD/DVD
Croatie	Soumission par CESP	Pas de soumission par CESP → CD/DVD
Chypre	Soumission par CESP	Soumission par CESP
République Tchèque	Soumission par CESP	Soumission par CESP

Danemark	Soumission par CESP	Soumission par CESP
Estonie	Soumission par CESP	Soumission par CESP
Finlande	Soumission par CESP	Soumission par CESP
France	Soumission par CESP	Soumission par CESP
Allemagne	Soumission par CESP	Pas de soumission par CESP → CD/DVD
Grèce	Soumission par CESP	Pas de soumission par CESP → CD/DVD
Hongrie	Pas de soumission par CESP → CD/DVD	Pas de soumission par CESP → CD/DVD
Islande	Soumission par CESP	Soumission par CESP

Irlande	Soumission par CESP	Soumission par CESP
Italie	Pas de soumission par CESP → CD/DVD	Portail de soumission national
Lettonie	Soumission par CESP	Soumission par CESP
Lituanie	Soumission par CESP	Soumission par CESP
Luxembourg	Soumission par CESP	Soumission par CESP
Malte	Soumission par CESP	Soumission par CESP
Pays-Bas	Soumission par CESP	Soumission par CESP
Norvège	Soumission par CESP	Soumission par CESP
Pologne	Soumission par CESP	Pas de soumission par CESP → CD/DVD

Portugal	Soumission par CESP	Portail de soumission national
Roumanie	Soumission par CESP	Pas de soumission par CESP → CD/DVD
Slovaquie	Pas de soumission par CESP → CD/DVD	Pas de soumission par CESP → CD/DVD
Slovénie	Soumission par CESP	Soumission par CESP
Espagne	Soumission par CESP	Portail de soumission national
Suède	Soumission par CESP	Soumission par CESP
Royaume-Uni	Soumission par CESP	Portail de soumission national

Tableau II : Etat des lieux des médias de soumission des pays de l'EEE dans le cadre d'une demande d'AMM initiale par procédure nationale, décentralisée ou par reconnaissance mutuelle

Pays	Documents papier originaux signés demandés pour une demande d'AMM initiale par procédure décentralisée ou par reconnaissance mutuelle
Autriche	Aucun
Belgique	Aucun
Bulgarie	Lettre de couverture + Application Form
Croatie	Lettre de couverture + Application Form
Chypre	Lettre de couverture + Application Form
République Tchèque	Lettre de couverture+ Application Form
Danemark	Lettre de couverture
Estonie	Aucun
Finlande	Lettre de couverture + Application Form
France	Lettre de couverture
Allemagne	Aucun
Grèce	Application Form
Hongrie	Lettre de couverture + Application Form
Islande	Aucun
Irlande	Aucun
Italie	Lettre de couverture + Application Form
Lettonie	Lettre de couverture + Application Form
Lituanie	Lettre de couverture + Application Form
Luxembourg	Aucun
Malte	Aucun
Pays-Bas	Lettre de couverture + Application Form

Norvège	Aucun
Pologne	Lettre de couverture + Application Form
Portugal	Lettre de couverture + Application Form
Roumanie	Lettre de couverture + Application Form
Slovaquie	Lettre de couverture + Application Form
Slovénie	Lettre de couverture
Espagne	Lettre de couverture + Application Form
Suède	Aucun
Royaume-Uni	Aucun

Tableau III : Etat des lieux des documents au format papier demandé par les différents états membres de l'EEE pour une procédure décentralisée ou par reconnaissance mutuelle

Le portail eGateway a, lui, été lancé en 2012 afin d'améliorer la transmission des informations réglementaires des laboratoires pharmaceutiques vers l'EMA. Depuis le 1er mars 2014, les laboratoires pharmaceutiques doivent obligatoirement déposer leur dossier d'AMM au format eCTD par procédure centralisée via le portail eGateway. Ainsi, aucun support de type CD/DVD ou papier n'est donc plus autorisé par l'EMA pour ce type de procédure.

Au 1^{er} juillet 2015, il subsiste encore de nombreux médias de soumissions des dossiers de demande d'AMM ce qui oblige les laboratoires pharmaceutiques à jongler avec différents formats de soumission. Ces médias peuvent être, outre les portails de soumission, des CD, des DVD ou des documents attachés en pièces jointes d'un email. Cela s'ajoute à l'envoi, parfois nécessaire, de documents papier selon les pays dans lesquels le dossier d'AMM sera déposé par procédure décentralisée, par reconnaissance mutuelle ou par procédure nationale. Cette multiplication des médias de soumission implique de nombreuses procédures différentes pour que le dossier de demande d'AMM parvienne aux autorités (courrier, transporteur, portails de soumission...) et qu'il soit archivé multipliant les sources d'erreurs à de nombreux niveaux tant au niveau du laboratoire que des autorités. Cette hétérogénéité engendre donc une complication des procédures, qui se voient ralenties tout comme l'accès aux traitements pour les patients des pays concernés par la procédure. Dans l'absolu, les soumissions par procédures par reconnaissance mutuelle, décentralisée et nationales devraient toutes se faire via CESP mais certaines autorités nationales ne sont pas encore totalement en phase avec ce

portail (voir tableau II). Quatre pays ont d'ailleurs leur propre portail national de soumission.

3.3 - Les Application Forms électroniques

Dès 1999, l'EMA avait commencé à développer un système d'échange et de stockage des Informations Produits : le projet Product Information Manager (PIM). L'objectif était alors de créer un système de transfert des Informations Produits rapide et efficace entre les laboratoires pharmaceutiques et les autorités de santé grâce aux fichiers XML. La première soumission via PIM d'Informations Produits a été effectuée en février 2000 puis une phase pilote pour les médicaments faisant l'objet d'une demande d'AMM par procédure centralisée a été lancée. Le projet a ensuite été élargi aux autres procédures communautaires. Le 28 mars 2011, l'EMA a annoncé la clôture du projet, malgré l'efficacité du dispositif, pour des raisons de réorientations stratégiques dues à une modification de la législation et des restrictions budgétaires. Néanmoins, ce projet, qui a été un progrès dans le domaine du transfert de données a permis d'engendrer d'autres projets utilisant les données au format XML comme la mise en place des Application Forms électroniques.

Depuis le 1^{er} juillet 2015, l'Application Form électronique est obligatoire dans le cadre d'une procédure centralisée. Dans ce type de procédure, ce document va remplacer le modèle Word modifiable émis par l'EMA et permettre ainsi d'avoir des documents standardisés et reliés à des bases de données. Les bases de données permettent de choisir des réponses préenregistrées dans des menus déroulants ce qui limite les erreurs de saisie pour certains champs. La technologie XML utilisée favorise également le transfert de données et la réutilisation de celles-ci. De plus, la validation à la fin du remplissage des Applications Forms électroniques permet également de limiter les oublis. La mise en place de ce document permet clairement de réduire l'encombrement administratif. En effet, elle entraîne un gain de temps dans le traitement de la demande notamment grâce aux bases de données reliées au document qui permettent de standardiser les données soumises.

Pour les autres procédures, y compris les procédures nationales, aucune obligation n'est en cours au 1^{er} juillet 2015, le document Word reste utilisable tout comme l'Application Form électronique celle-ci étant adaptée à toutes ces procédures. Sur le site eSubmission, trois modèles d'Application Forms électroniques sont accessibles au format PDF et connectées aux bases de données pour les AMM

initiales¹⁶, les renouvellements d'AMM¹⁷ et les variations d'AMM¹⁸. Depuis le 7 juillet 2015, la version en cours est la version 1.18.0.

3.4 - Le Common Repository

Le Common Repository a été mis en place le 28 février 2014 afin de permettre une meilleure circulation des informations réglementaires entre les différentes autorités de santé de chaque pays grâce à une base de données hébergée par l'EMA. Depuis le 1^{er} juillet 2015, l'utilisation du Common Repository est obligatoire pour toutes les soumissions de dossier d'AMM par procédure centralisée dans le cadre des médicaments à usage humain. Le laboratoire pharmaceutique soumet donc une seule fois son dossier de demande d'AMM à l'EMA via le portail eGateway et toutes les autorités nationales compétentes auront accès à ce dossier soumis en se connectant au Common Repository. En plus d'un accès aisé pour les autorités aux informations réglementaires, le Common Repository permet également aux différentes autorités d'avoir des données identiques, car extraite d'une même base de données-source, et mises à jour.

3.5 - Le PSUR Repository

Depuis le 26 janvier 2015, le PSUR Repository est disponible. Il permet de stocker les PSURs déposés ainsi que leurs rapports d'évaluation. Afin que le PSUR soit bien adressé vers la base de données du PSUR Repository, un fichier XML doit être créé à l'adresse web <https://psur-repo.ema.europa.eu/psur-ui/prepare/submission.html>. Une fois généré, ce fichier XML est inséré dans un dossier au format Zip, nommé selon les conventions de l'EMA, contenant également le PSUR à déposer. Le tout est alors soumis via le portail eGateway de l'EMA.

Pour l'instant en phase pilote et donc à usage facultatif, ce dispositif sera obligatoire dès le 1^{er} septembre 2015 pour tous les produits enregistrés par procédure centralisée. N'étant pour l'instant pas obligatoire dans le cadre des autres procédures, la soumission des PSURs connaît une phase de transition pour les médicaments à la fois CAPs et NAPs dits CAPs/NAPs (substances contenues dans différents médicaments enregistrés par procédure centralisée mais aussi par au moins un des trois autres types de procédure : décentralisée, par reconnaissance mutuelle ou procédure nationale) et pour ceux NAPs exclusivement (substance

contenue dans des médicaments enregistrés soit par procédure décentralisée, par procédure par reconnaissance mutuelle ou par procédure nationale). Pour un produit à la fois enregistré en tant que CAP et NAP, la soumission du PSUR peut se faire auprès de chaque autorité nationale concernée dans le cadre d'une procédure décentralisée, par reconnaissance mutuelle ou nationale via le portail CESP, par CD/DVD voire papier dans certains cas. La soumission via le PSUR Repository reste toutefois possible pour tous les PSURs relatifs à toutes les procédures.

En parallèle, l'EMA mène un autre projet à savoir l'évaluation unique du PSUR ou PSUSA qui vise à évaluer en une seule fois tous les PSURs relatifs une substance pour laquelle plusieurs AMM détenues par plusieurs laboratoires existent. Ce processus se fait grâce à la liste EURD diffusée et tenue à jour par l'EMA sur son site internet qui définit une date de soumission des PSURs pour chaque substance. La première liste EURD²² a été diffusée par l'EMA le 1^{er} octobre 2012. L'implémentation de ce projet s'est fait en plusieurs temps. Tout d'abord l'EMA a inclus dans la liste EURD²² les substances incluses dans des médicaments dit CAPs (enregistrés par procédure centralisé). Puis, elle a ajouté à la liste EURD les substances incluses dans des médicaments à la fois CAP et NAP et enfin les substances incluses dans les médicaments dit NAPs. Au 1^{er} Juillet 2015, les médicaments CAPs/NAPs inclus dans le PSUSA doivent donc être soumis aux autorités nationales concernées via le portail CESP, à l'EMA via le PSUR Repository et au rapporteur du PRAC si celui ne vient pas d'un pays où le PSUR doit être soumis. Pour les médicaments NAPs, le laboratoire doit également adresser ses PSURs à tous les autorités nationales concernées via le portail CESP, à l'EMA via le PSUR Repository mais aussi au pays désigné comme évaluateur principal.

Ces deux projets (PSUR Repository et PSUSA) sont étroitement liés et s'entrecroisent fréquemment. Tout d'abord les laboratoires possédant une AMM pour une substance contenue dans un médicament CAP nécessitant la soumission d'un PSUR entre le 26 Janvier et le 11 Mars 2015 et rentrant donc dans le cadre d'un PSUSA ont été invités à utiliser le PSUR Repository. Enfin à partir de mars 2015, les PSURs concernant les substances contenues dans les médicaments CAP/NAP et NAP ont pu être déposées dans le PSUR Repository suivant la liste EURD mise en place.

²² European Medicines Agency. List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs).

4 - Perspectives d'améliorations de la soumission électronique en Europe prévues par l'EMA à compter d'Août 2015

La version 1.0 de cette feuille de route validée par l'EUTMB récapitule les mises en place pour la soumission électronique dans l'EEE entre 2013 et 2018. Elle reprend différents domaines comme les formats de dossiers, les portails de soumission, les Application Forms électroniques, le Common Repository ainsi que le PSUR Repository.

4.1 - Les formats de soumission

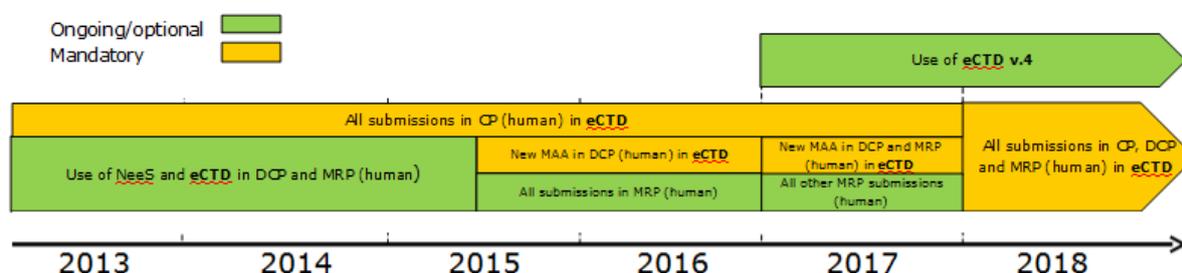


Figure 7: La feuille de route relative aux formats de soumission électronique (Disponible sur: <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/cmbdocumentation.html>)

Actuellement, l'eCTD est le format de soumission obligatoire pour tous les évènements réglementaires liés à une procédure centralisée.

A partir du 1^{er} septembre 2015, les soumissions de dossiers de demande d'AMM initiale dans le cadre de procédure décentralisée se feront également obligatoirement au format eCTD. Les autres évènements réglementaires relatifs à cette procédure (variation d'AMM, renouvellement d'AMM) pourront être soumis au format eCTD mais aucune obligation ne sera encore en vigueur pour ces évènements.

Le 1^{er} janvier 2017, les soumissions de dossiers de demande d'AMM initiale dans le cadre de procédure par reconnaissance mutuelle se feront également obligatoirement au format eCTD. Les autres évènements réglementaires relatifs à cette procédure (variation d'AMM, renouvellement d'AMM) pourront alors être soumis au format eCTD mais aucune obligation ne sera là encore en vigueur.

Enfin à compter du 1^{er} janvier 2018, l'eCTD sera le seul format de soumission autorisé pour les trois procédures communautaires quel que soit l'évènement réglementaire. Il y aura alors plus qu'un seul format de soumission pour ces 3 procédures.

Ces processus sont mis en place dans un but de simplification et d'harmonisation des soumissions afin de les rendre moins disparates. Cette transition devrait se faire assez naturellement car une grande majorité des dossiers soumis par procédure décentralisée et par reconnaissance mutuelle se font déjà au format eCTD, bien que cela ne soit pas encore obligatoire.

L'uniformisation des formats de soumissions pour les procédures nationales n'apparaît pas dans la feuille de route. En effet, les procédures nationales sont encore sous la responsabilité des autorités nationales compétentes. Cependant, quelques autorités nationales tentent de simplifier les processus de soumission en s'alignant sur les directives de l'EMA quant à l'utilisation de l'eCTD. Pour l'industrie pharmaceutique, l'avantage évident sera de n'avoir qu'un seul format de dossier à produire et de ne pas à se plier aux requis nationaux de chaque pays dans le cadre des procédures décentralisées et par reconnaissance mutuelle mais à une guideline unique émise par l'EMA.

En parallèle, l'EMA continue d'améliorer le format eCTD, en collaboration avec l'ICH. Actuellement en version 3.2.2, il passera en version 4.0 le 1er Janvier 2017. Son utilisation sera au départ optionnelle.

En raison de la hausse de sa charge de travail et de ses moyens devenus insuffisants, le groupe ICH M2 a dû transférer en novembre 2010 la gestion de l'eCTD au groupe ICH M8, uniquement dédié à l'eCTD. Ce groupe s'est associé avec l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO), le Comité Européen de Normalisation (CEN) et le comité Health Level Seven (HL7) pour mener à bien le passage de l'eCTD vers sa version 4.0.

Deux étapes majeures nécessaires au développement de l'eCTD v4.0 ont déjà été menées à bien. Ainsi, en Septembre 2014, son standard de base, le Regulated Product Submission (RPS) du HL7 Version 3 a été homologué et devient une norme officielle en matière de transfert de données électroniques entre l'industrie pharmaceutique et les agences de santé. Ce standard sert de base technique pour l'amélioration des caractéristiques de l'eCTD et permet :

- d'adapter les données soumises
- d'implémenter les changements techniques majeurs
- de simplifier le cycle de vie documentaire
- de grouper des documents
- d'assigner les documents dans plusieurs dossiers en rentrant seulement les numéros de ces dossiers

Le package documentaire de la version 2 de l'étape 2 a ensuite été diffusé en novembre 2014. Il contient entre autres une ébauche du guide d'instruction pour constituer un dossier au format eCTD v4.0, les critères de validation technique et une liste du vocabulaire nouveau utilisé. Les requêtes émises par les laboratoires et les autorités de santé sur l'utilisation de l'eCTD v3.2.2 ont aussi été étudiées et certaines ont été implémentées dans la version 4.0.

Les principales améliorations de la version 4.0 de l'eCTD sont :

- L'harmonisation des contenus grâce à l'utilisation d'un seul fichier XML qui englobera les 5 modules au lieu des 2 fichiers XML de la version 3.2.2 et qui n'aura plus besoin d'être resoumis pour une nouvelle séquence liée.
- La réutilisation des documents. Ainsi, un document déjà soumis pourra être réutilisé dans la même soumission mais aussi dans autre dossier soumis sans avoir à être réinséré mais en renseignant l'identifiant unique qui lui sera attribué. Les dossiers s'en trouveront ainsi allégés. Les identifiants liés à chaque document seront des séquences chiffrées uniques utilisant le codage standard International Telecommunication Union
- La gestion du cycle documentaire. Le contexte d'utilisation mis en place dans l'eCTD v4.0 permettra de gérer le cycle documentaire de façon plus pointue. Les attributs New, Replace et Delete seront conservés et l'attribut Append sera supprimé.
- La modification des mots-clés comme le nom de la substance, du produit, le dosage, la forme pharmaceutique, les indications et les excipients sans avoir à resoumettre les documents ou le contexte d'utilisation.

Dans sa version 4.0, l'eCTD mettra donc en place un contexte d'utilisation qui permettra d'identifier et de retrouver chaque document. Le contexte d'utilisation fera référence à des éléments du document et fournira une combinaison de mots clés pour ordonner le contenu du dossier et décrire le contexte d'utilisation du document. Cela permettra d'identifier chaque document et toutes les activités du cycle de vie documentaire seront gérées à partir de ce contexte d'utilisation. Il permettra également de générer la table des matières.

La transition des documents contenus dans un dossier au format eCTD v3.2.2 vers la version 4.0 sera possible. Tous les documents valides d'un dossier eCTD v3.2.2 seront répertoriés selon les spécifications eCTD v4.0 et pourront alors être ajoutés à un dossier au format eCTD v4.0. Le timing de la transition des dossiers sera à la discrétion du laboratoire selon la stratégie qu'il voudra adopter. Si l'implémentation de l'eCTD v4.0 se déroule au même rythme que celle de la version 3.2.2, son utilisation pourrait devenir obligatoire en Janvier 2019 pour les demandes d'AMM initiale par procédure centralisée, en Septembre 2019 pour les demandes d'AMM initiale par procédure décentralisée et en Janvier 2020 pour les demandes d'AMM initiale par procédure par reconnaissance mutuelle mais cela reste pour l'instant hypothétique. Pour les procédures nationales rien n'est non plus prévu pour l'instant, même si la date de septembre 2020 est évoquée. Dans les documents de la version 2.0 de l'étape 2 du développement de l'eCTD v4.0, il n'est pour l'instant pas question de la communication des agences vers les laboratoires.

4.2 - Les médias de soumission

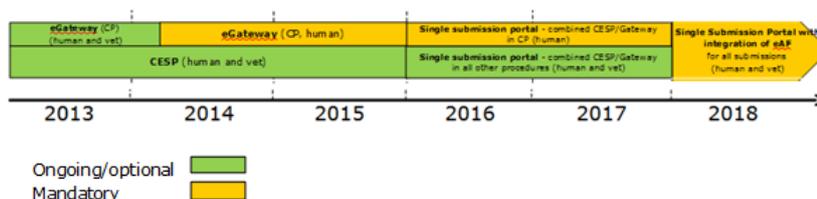


Figure 8: La feuille de route relative aux portails de soumission européens (Disponible sur: <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/cmbdocumentation.html>)

Dans la lignée de l'uniformisation en cours pour les formats de soumission, l'EMA va lancer le 1er janvier 2016 un portail unique combinant CESP et eGateway.

La soumission par ce portail sera à cette date, obligatoire pour transmettre les informations relatives à tous les événements réglementaires liés à une procédure centralisée et sera optionnelle pour les procédures décentralisées et par reconnaissance mutuelle. En parallèle, le portail CESP va être mis à jour dans une version 2.0 livrée le 1er Octobre 2015 après une consultation et des tests menés avec l'industrie pharmaceutique. La version 1.0 continuera d'exister le temps que les laboratoires pharmaceutiques et les autorités compétentes mettent leurs navigateurs à jour puis disparaîtra le 1er avril 2016.

L'objectif de l'EMA est de mettre en place en 2018 un portail de soumission unique pour les trois procédures communautaires qui permettra de créer directement des Application Forms électroniques intégrées mais aussi de lier les données XML de ces Application Forms électroniques aux soumissions précédentes pour réduire le nombre de données à soumettre plusieurs fois. Les données soumises dans le cadre de procédure décentralisée, par reconnaissance mutuelle ou par procédure nationale seront redirigés vers les autorités nationales concernées alors que celles soumises par procédure centralisée seront adressées vers le Common Repository, base de données liée à l'EMA.

Les avantages de cette future implémentation sont bien évidemment l'abandon des documents papier, un adressage meilleur et plus rapide vers les bases de données grâce aux Application Forms électroniques intégrées, moins de données à soumettre plusieurs fois, une augmentation de la transparence des soumissions et la soumission unique d'un dossier à travers un portail unique indépendamment du nombre d'autorités concernées par la soumission.



Figure 9: Capture d'écran de la page d'accueil du portail de soumission électronique eGateway (Disponible sur <https://pgateway.ema.europa.eu/ui/>)

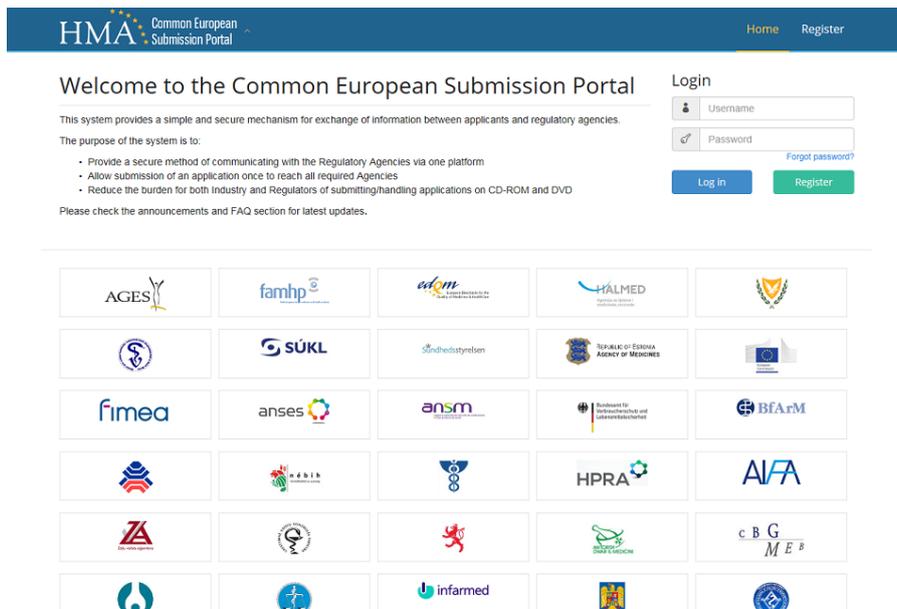


Figure 10: Capture d'écran de la page d'accueil du portail de soumission électronique CESP 2.0 (Disponible sur <https://cesportal.hma.eu/Account/Login>)

4.3 - Les Application Forms électroniques

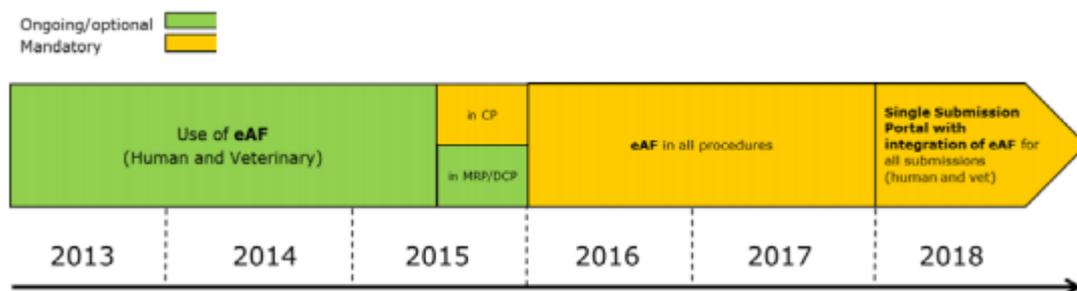


Figure 11: Feuille de route relative aux Application Forms électroniques (Disponible sur: <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/cmbdocumentation.html>)

Après la mise en place de l'usage obligatoire des Application Forms électroniques pour tous les événements réglementaires dans le cadre de la procédure centralisée, l'EMA va rendre obligatoire l'usage des Application Forms électroniques pour les procédures décentralisée et par reconnaissance mutuelle à partir du 1^{er} Janvier 2016. Les Application Forms sous format Word ne seront plus acceptées et l'EMA ne les mettra plus à disposition comme elle le fait actuellement. La version en cours des Application Forms électroniques est la version 1.18.0 pour les trois événements réglementaires (demande d'AMM initiale, demande de renouvellement d'AMM et demande de variation d'AMM). Régulièrement mis à jour,

ces documents vont évoluer vers la version 1.19.0 le 30 novembre 2015 puis vers la version 1.20.0 le 4 avril 2016. L'uniformisation devrait être aisée car les formulaires d'Application Forms électroniques disponibles sont adaptés aux 3 procédures communautaires mais aussi aux procédures nationales. Comme vu dans la section 4.2, l'objectif de l'EMA est d'intégrer ces Application Forms électroniques dans le futur portail de soumission unique en 2018 voire de les générer automatiquement. Le but de l'intégration de ces Application Forms électroniques, document purement administratif, au portail unique de soumission est un meilleur adressage des données vers les bases de données.

4.4 - Le Common Repository

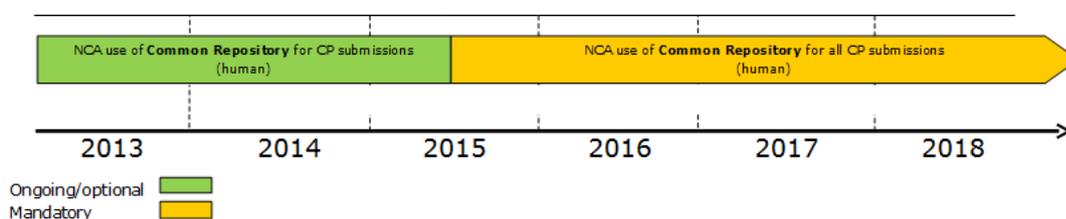


Figure 12: Feuille de route relative à l'usage du Common Repository (Disponible sur: <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/cmbdocumentation.html>)

Le Common Repository a été mis en place de façon systématique dans le cadre de la procédure centralisée. Toutes les autorités nationales compétentes y ont maintenant accès tout comme l'EMA et ses commissions. Ainsi un dossier d'AMM soumis par procédure centralisée au format eCTD est automatiquement chargé dans la base de données du Common Repository. Cela permet une uniformisation des données entre les autorités. En effet, celles-ci auront accès à des données à jour et strictement identiques. Un des bémols qui peut être apporté à cette évolution est que les laboratoires pharmaceutiques n'ont aucun accès à cette base commune réservée aux autorités. Le seul bénéfice véritablement apporté à l'industrie pharmaceutique est que le stockage de ces données et leur libre accès par toutes les autorités évite de soumettre à nouveau de nombreuses données.

Il n'est pas prévu dans le cadre de cette roadmap de stocker les dossiers soumis par MRP et DCP dans le Common Repository mais cela reste un objectif à moyen terme de l'EMA, tout comme l'adaptation du Common Repository aux procédures nationales à encore plus long terme.

4.5 - Le PSUR Repository

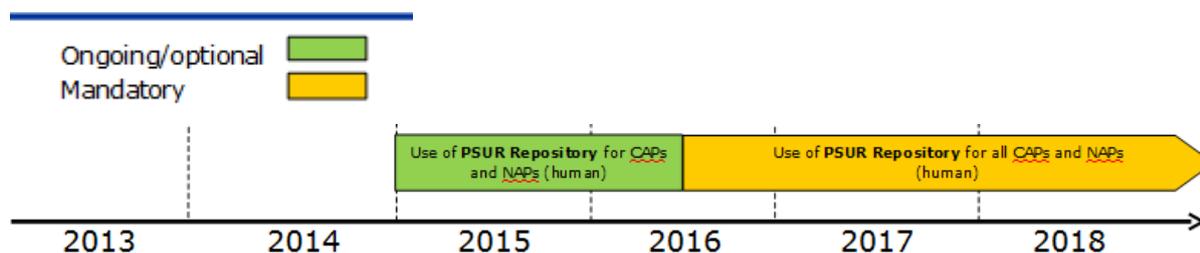


Figure 13: Feuille de route relative à l'usage du PSUR Repository (Disponible sur: <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/cmbdocumentation.html>)

Les laboratoires pharmaceutiques ont pour l'instant l'obligation de soumettre les PSURs vers le PSUR Repository uniquement pour les médicaments CAPs, donc enregistrés par procédure centralisée.

Ils devront également obligatoirement déposer les PSURs vers le PSUR Repository pour les médicaments NAPs donc enregistrés par les autres procédures et non plus vers les autorités nationales compétentes concernées à partir du 13 juin 2016. Ainsi, les PSURs seront alors exclusivement soumis vers le PSUR Repository. Là encore, le but clairement affiché par l'EMA est d'harmoniser les modes de soumission des PSURs et d'augmenter l'efficacité et la sécurité de cette réévaluation du rapport Bénéfice/Risque, le tout à travers une mutualisation des données entre les différentes autorités compétentes qui auront accès à des données réglementaires identiques. Le PSUR Repository n'est pas seulement un moyen de stockage des PSURs soumis ou de leurs rapports d'évaluation mais est également un moyen de simplifier leur soumission à court terme grâce à leur intégration prévue au sein du portail d'accès d'unique.

Conclusion

Comme vu dans la section 2 de cette thèse, l'objectif principal de l'EMA est d'assurer une soumission électronique des dossiers d'AMM de qualité, sûre et efficace à travers le réseau réglementaire européen des médicaments.

Pour arriver à remplir ses objectifs a donc mis en place de nombreuses initiatives technologiques de façon optionnelle dans un premiers temps puis obligatoires dans un second, ayant pour support le format de soumission, les portails de soumission, les Application Forms et les bases de données. Ces mesures sont essentiellement limitées pour l'instant aux procédures communautaires. Les procédures nationales ont également vocation à être harmonisées mais cela nécessite plus de temps car toutes les autorités nationales de santé ne disposent pas des mêmes moyens techniques ni financiers.

Les formats de soumission des dossiers dans les différentes procédures sont en cours d'harmonisation avec pour objectif l'utilisation de l'eCTD dans toutes les procédures communautaires à partir de 2018. L'eCTD v4.0, conforme aux standards internationaux, remplacera progressivement à partir de Janvier 2017 la version 3.2.2 en cours actuellement, bien que les dates ne soient pas encore définis pour son utilisation obligatoire. La mise en place du format de soumission unique, l'eCTD, permettra de passer d'un système disparate mélangeant eCTD, NeeS et documents papier à un système unifié avec un seul format de dossier.

L'ouverture d'un portail de soumission unique pour les procédures communautaires pour 2018 permettra de passer de différents processus d'envoi et de réception à un processus unique, diminuant le risque d'erreur.

Les Application Forms, encore d'actualité pour les procédures décentralisées, par reconnaissance mutuelle et nationales sont voués à devenir exclusivement des Application Forms électroniques puis à être intégrée dans le portail de soumission unique en vue d'un meilleur adressage des données et d'une simplification du processus de soumission électronique.

Le Common Repository est actuellement utilisé pour stocker les soumissions par procédure centralisée et toutes les autorités de santé nationales de l'EEE ainsi que l'EMA et ses groupes de travail y ont accès. Bien que cela n'apparaisse pas sur la Roadmap, les dossiers soumis via les autres procédures communautaires

devraient logiquement à moyen terme, y être déposés puis à plus long terme, ceux soumis par des procédures nationales.

Le PSUR Repository sera utilisé pour stocker tous les PSURs soumis par toutes les procédures dès juin 2016 et toutes les autorités de santé nationales de l'EEE ainsi que l'EMA et ses groupes de travail y auront accès.

Ces deux bases de données communes à toutes les autorités de santé de l'EEE s'inscrivent complètement dans la logique de l'EMA à savoir la mise en place d'un réseau européen du médicament.

L'EMA est donc clairement en train d'atteindre ses objectifs à savoir mettre en place un traitement cohérent, efficace et sécurisé des données réglementaires par voie électronique, sans support physique à travers un format unique de soumission électronique conforme aux standards internationaux via un portail d'accès unique pour tous les événements réglementaires toutes les procédures vers toutes les autorités de l'EEE tout en garantissant un accès identique à toutes ces autorités à des informations réglementaires identiques.

A la lecture des orientations données à la soumission électronique des dossiers d'AMM dans l'EEE, on peut nettement voir que l'EMA s'est engagée dans un processus de soumission électronique totale, visant à éliminer les médias physiques comme le papier ou les CD-ROM, mais qui est aussi un processus d'harmonisation, de standardisation et de simplification de cette soumission électronique des dossiers. Ainsi fin 2018, date à laquelle s'arrête cette feuille de route, les dossiers devraient tous être soumis dans le cadre des procédures communautaires au format eCTD, via un portail unique intégrant les Application Forms électroniques. L'industrie pharmaceutique, qui a participé à l'élaboration de ce processus, va aussi tirer profit de ces actions. En effet, ce schéma harmonisé va considérablement simplifier son travail car elle n'aura plus qu'à générer qu'un seul dossier sous un seul format pour un événement réglementaire dans le cadre d'une procédure communautaire même si ce dossier est destiné à plusieurs autorités de santé. De plus, toujours dans le cadre des procédures communautaires, les laboratoires n'auront plus à se tenir au courant des requis de chaque pays ni à envoyer des documents papiers supplémentaires. Moins de temps sera consacré à la conception d'un dossier, ce qui engendrera un gain de productivité.

Références Bibliographiques

1. Directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janv. 1965 (J.O.C.E n°22 du 9 févr. 1965).
2. Directive 75/318/CEE du Conseil du 20 mai 1975 (J.O.C.E L-147 du 9 juin 1975).
3. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 nov. 2001 (J.O.C.E L-311/67 du 28 nov. 2001).
4. Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 (J.O.C.E L-136/34 du 30 avr. 2004).
5. International Conference on Harmonisation. Guidance for Industry M4 (R3): Organization of the CTD [Internet]. 2004. Disponible sur:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation/M4_R3_organisation.pdf
6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality – M4Q (R1) Quality Overall Summary of Module 2, Module 3 : Quality [Internet]. 2002. Disponible sur:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf
7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Safety – M4S (R2) Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2, Organisation of Module 4 [Internet]. 2002. Disponible sur:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R2_Safety/M4S_R2_.pdf
8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Revision of M4E guideline on enhancing the format and structure of Benefit-Risk information in ICH Efficacy - M4E (R2) [Internet]. 2015. Disponible sur:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4E_R2_Efficacy/M4E_R2_Step_2.pdf
9. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Efficacy – M4E (R1) Clinical Overview and Clinical Summary of Module 2, Module 5 : Clinical Study Reports. [Internet].2002. Disponible sur:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Efficacy/M4E_R1_.pdf
10. International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, ICH M8 Expert Working Group. ICH eCTD v4.0 Implementation Package DRAFT Specification for Submission Formats v.2.0 [Internet]. 2014. Disponible sur :
<http://esubmission.ema.europa.eu/eCTD%20NMV/eCTD.html>
11. Règlement 726/2004/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004. (J.O.C.E L136/1 du 30 avr. 2004).
12. Règlement 2309/93/CE du Conseil du 22 juill. 1993. (J.O.C.E L-214/1 du 24 Août 1993).
13. Règlement 1234/2008/CE de la Commission Européenne du 24 nov. 2008. (J.O.C.E L-334/7 du 12 déc. 2008).
14. Règlement 1901/2006/CE du Parlement Européen et du Conseil du 12 déc. 2006. (J.O.C.E L-378/1 du 27 déc. 2006).
15. Règlement 712/2012/UE de la Commission Européenne du 3 août 2012. (J.O.C.E L-209/4 du 4 août 2012).

16. European Medicines Agency. Notice to applicants Medicinal Products for Human Use, volume 2B Module 1.2: Administrative information Application form [Internet]. 2015.
Disponible sur:http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/eaf_18/maa_human_v1.18.0.0.pdf
17. European Medicines Agency. Notice to Applicants : Application Form for Renewal of a Marketing Authorisation [Internet]. 2015.
Disponible sur:http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/eaf_18/renewal_v1.18.0.0.pdf
18. European Medicines agency. Application for variation to a marketing authorisation [Internet]. 2015.
Disponible sur:http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/eaf_18/variation_v1.18.0.0.pdf
19. Règlement 520/2012/CE de la Commission Européenne du 19 juin 2012. (J.O.C.E L-159/5 du 20 juin 2012).
20. Directive 2010/84/UE du Parlement Européen et du Conseil du 15 déc. 2010 (J.O.C.E L-348/74 du 31 déc. 2010).
21. European Medicines Agency. List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs) [Internet]. Disponible sur:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&

Références bibliographiques non citées

- ANSM. Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain [Internet]. 2014.
Disponible sur :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf
- ANSM. Soumission électronique à l'ANSM via le CESP phase pilote avis aux demandeurs d'AMM de médicaments à usage humain [Internet]. 2015. Disponible sur :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/70456f2c457add3829addeb6f8ead3ca.pdf
- Boulos M. Nouvelles dispositions relatives aux rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) et mesures transitoires [Internet]. Disponible sur :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8184cd0729ad69012a51dc2930ed002c.pdf
- Brown N, Singh J. PSUR Submissions in Single Assessment via EMA Gateway Webclient [Internet]. Disponible sur:
<http://esubmission.ema.europa.eu/gateway/eSubmissions%20of%20PSUR%20via%20EMA%20Gateway%20Webclient11.pdf>
- Chaptas E. Etude préliminaire pour la numérisation des documents constituant les dossiers d'AMM. Claude Bernard, Lyon 1 [Internet]; 1996. Disponible : <http://www.enssib.fr/bibliotheque-numerique/documents/61441-etude-preliminaire-pour-la-numerisation-des-documents-constituant-les-dossiers-d-amm.pdf>
- Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures- Human. CMDh Best practice guide for transitional arrangements for PSUR Work Sharing [Internet]. 2015. Disponible sur:
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/CMDh_283_2012_Rev04_2015_01_clean.pdf
- Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures- Human. CMDh Questions and answers transitional arrangements for PSURs arrangements for PSURs for nationally authorised products [Internet]. 2015. Disponible sur:
http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_276_2012_Rev04_2015_02_clean.pdf

Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures- Human. Requirements on Submissions for Periodic safety update reports (PSUR) to National Competent Authorities (NCAs) for products authorised via National Procedures, MRP and DCP (NAPs) [Internet]. 2015. Disponible sur: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/CMDh_317_2014_Rev4_clean_2015_09.pdf

Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures- Human. Requirements on Submissions (number and format) for New Applications within MRP, DCP and National Procedures [Internet]. 2015. Disponible sur: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/eSubmissions/CMDh_085_2008_Rev16_2015_04_clean.pdf

Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures- Human. User Guide for the electronic Application Form for a Marketing Authorisation [Internet]. 2015. Disponible : http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/CMDh_332_2015_Rev0_2015_07.pdf

Directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 (J.O.C.E L-147 du 9 juin 1975).

Elbert M. The SEDAMM Project. In: Electronic Communication Technologies : a practical guide for healthcare manufacturers. Interpharm Press; 1998. p. 483-93.

eSubmission CMB, Telematics Implementation Group for electronic submission. European Medicines Regulatory Network eSubmission Roadmap Version1.0 Final adopted version [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/cmbdocumentation.html>

European Commission Enterprise and Industry Directorate-General. Notice to Applicants Volume 2A : Procedures for marketing authorisation, Chapter 6 Decision making procedure for the adoption of Commission decisions [Internet]. 2005. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap6_2005-11_en.pdf

European Commission Health and Consumers Directorate-General. Notice to applicants volume 2A : Procedures for marketing authorisation, Chapter 3 Union referral procedures [Internet]. 2014. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/2014-05_vol2a_chap_3.pdf

European Commission Health and Consumers Directorate-General. Notice to Applicants : Medicinal Products for Human Use Volume 2B Module 1.2 : Administrative information Application Form [Internet]. 2013. Disponible http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/applicformrevised_rev10_en.pdf

European Commission Health and Consumers Directorate-General. Notice to Applicants volume 2A : Procedures for marketing authorisation, Chapter 1 Marketing Authorisation [Internet]. 2013. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2013-06_en.pdf

European Commission Health and Consumers Directorate-General. Notice to applicants : Volume 2A Procedures for marketing authorisation, Chapter 2 Mutual Recognition [Internet]. 2007. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf

European Medicines Agency. Annex 1 on Stream I: Implementation of eCTD version 4.0 [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/cmbdocumentation.html>

European Medicines Agency. Annex 3 to the eSubmission Roadmap on transitioning to the mandatory use of the Common Repository for eCTD format Centralised Procedure submissions [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/cmbdocumentation.html>

European Medicines Agency. Assessment of Periodic Safety Update Reports for Nationally Authorised Products - Cover note [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/Assessment_of_PSURs_for_NAPs-Cover_note.pdf

European Medicines Agency. CMDh questions and answers transitional arrangements for PSURs for Nationally Authorised Products [Internet]. 2015. Disponible sur:

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_276_2012_Rev04_2015_02_clean.pdf

European Medicines Agency. Data submission of authorised medicines in the European Union [Internet]. 2015. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/02/WC500182751.pdf

European Medicines Agency. Dossier requirements for referral procedures [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/05/WC500166909.pdf

European Medicines Agency. eSubmission Gateway release II and eSubmission Web Client now live for all applications for human medicines [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/01/news_detail_001692.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

European Medicines Agency. EU Telematics Strategy and Implementation Roadmap 2015 – 2017 [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/cmbdocumentation.html>

European Medicines Agency. European Medicines Agency practical guidance on the application form for centralised type IA and IB variations [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/12/WC500179305.pdf

European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142468.pdf

European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex II – Templates: Cover page of Periodic Safety Update Report (PSUR) [Internet]. 2013.

European Medicines Agency. How to submit Periodic Safety Update Reports (PSURs) for EU Single Assessment of substances contained in both Centrally Authorised Products (CAPs) and Nationally Authorised Products (NAPs) to the European Medicines Agency [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142257.pdf

European Medicines Agency. Introductory cover note to the List of European Union reference dates and frequency of submission of Periodic Safety Update Reports [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133157.pdf

European Medicines Agency. PSUR Repository implementation plan : Introduction of concepts of go-live, pilot and switch on [Internet]. 2015. Disponible sur: http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/EMA%20PSUR%20Repository%20Implementation%20Plan_tcm290-266181.pdf

European Medicines Agency. Referral Procedures to be sent via eSubmission Gateway / Web Client from 1st of November 2014 [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://esubmission.ema.europa.eu/gateway/Referrals%20Gateway%20and%20Web%20Client%20-%20Statement%20of%20Intent.pdf>

European Medicines Agency. Road map to 2015 The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health [Internet]. 2010. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101373.pdf

European Medicines Agency. Transitioning to a compulsory usage of the eAFs for Human and Veterinary procedures [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/docs/eAF%20communication%20-%201%20pager%20-%2017.02.15.pdf>

European Medicines Agency. Use of XML delivery file for submissions via eSubmission Gateway / Web Client – phased implementation for all types of centralised submissions [Internet]. 2015. Disponible sur:

<http://esubmission.ema.europa.eu/psur/docs/Mandatory%20XML%20delivery%20file%20for%20PSUR%20submissions%20via%20Gateway%20and%20Web%20Client%20-%20Statement%20of%20Intent.pdf>

European Medicines Agency. User Guidance for Marketing Authorisation Holders (MAHs) for PSUR Repository [Internet]. 2015. Disponible sur:
<http://esubmission.ema.europa.eu/psur/docs/PSUR%20Repository%20user%20guide%20for%20MAH%20submissions.pdf>

European Medicines Agency. User Guidance for National Competent Authorities for PSUR Repository [Internet]. 2015. Disponible sur:
<http://esubmission.ema.europa.eu/psur/docs/PSUR%20Repository%20user%20guide%20for%20NCA%20users.pdf>

European medicines Agency. Work programme 2015 [Internet]. 2014 Disponible sur:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Work_programme/2015/03/WC500183327.pdf

Kampmeijer J, Korakianiti E. PSUR Repository Webinar on API: Q&A on Preparedness for Usage [Internet]. Mai 2015. Disponible sur :
<http://esubmission.ema.europa.eu/psur/docs/Presentation%20150521%20-%20Webinar%20on%20PSUR%20Repository%20API.pdf>

Kapitany B. The MERS Project. In: Electronic Communication Technologies : a practical guide for healthcare manufacturers. Interpharm Press; 1998. p. 449-62.

Kershaw P. Submission of the dossier: Update on Electronic Submissions and PIM [Internet]. Disponible sur:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2009/10/WC500004233.pdf

Le Du GA. The DAMOS Concept: a perspective of its success. In: Electronic Communication Technologies : a practical guide for healthcare manufacturers. Interpharm Press; 1998. p. 431-8.

Les entreprises du médicament. La réglementation du médicament, chapitre 4 [Internet]. Disponible sur : <http://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-01.pdf>

Owens G. The MANSEV project : Marketing Authorisation by Network Submission and Evolution. In: Electronic Communication Technologies : a practical guide for healthcare manufacturers. Interpharm Press; 1998. p. 439-48.

Telematics Implementation Group for electronic submission. Harmonised Technical Guidance for eCTD Submissions in the European Union [Internet]. Disponible sur:
<http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/eCTD%20Guidance%20v3.0%20final%20Aug13.pdf>

Trouvin JH. L'évolution de l'expertise sur le médicament. Les tribunes de la santé [Internet]. Février 2010; 61-78. Disponible sur:
https://www.cairn.info/resultats_recherche.php?searchTerm=trouvin&ID_REVUE=SEVE

Van Belkum S. Electronic submissions: Past, present and future. The Write Stuff [Internet]. 2006; 85-88. Disponible sur: <http://www.emwa.org/documents/journal/TWS/TWS%202006%203%2015.pdf>

Vankeerberghen P. E-Submission : an European perspective [Internet]. 30 Nov. 2010. Disponible sur:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2010/12/WC500100008.pdf

Vankeerberghen P. Practical aspects of working electronically in the Network [Internet]. Mai 2013. Disponible sur :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143605.pdf

Wade G. The centralised procedure [Internet]. Février 2010. Disponible sur :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2010/03/WC500074885.pdf

Annexes

Annexe 1: Plan du module 1 européen 2.0 du CTD

- 1.0 Lettre de couverture
- 1.1 Table des matières du dossier des modules 1 à 5
- 1.2 Application Form
- 1.3 Information Produit
 - 1.3.1 RCP, notice, étiquetage
 - 1.3.2 Maquettes de conditionnement
 - 1.3.3 Informations relatives à l'usage du médicament
 - 1.3.4 Consentements des patients ayant participé aux essais cliniques
 - 1.3.5 Informations produit déjà approuvées
 - 1.3.6 Maquette de conditionnement en braille
- 1.4 Informations relatives aux experts intervenant dans les modules 3,4 et 5
 - 1.4.1 Experts pour la partie qualité
 - 1.4.2 Experts pour la partie non clinique
 - 1.4.3 Experts pour la partie clinique
- 1.5 Informations spécifiques aux différentes demandes
 - 1.5.1 Informations relatives aux demandes bibliographiques
 - 1.5.2 Informations relatives aux médicaments génériques ou biosimilaires
 - 1.5.3 Données prolongées / Exclusivité commerciale
 - 1.5.4 Circonstances exceptionnelles
 - 1.5.5 AMM conditionnelle
- 1.6 Évaluation du risque environnemental
 - 1.6.1 Organisme non génétiquement modifié
 - 1.6.2 Organisme génétiquement modifié
- 1.7 Informations relatives exclusivement au médicament orphelin

- 1.7.1 Similarité
- 1.7.2 Exclusivité commerciale
- 1.8 Informations relatives à la pharmacovigilance
 - 1.8.1 Système de pharmacovigilance
 - 1.8.2 Plan de gestion des risques
- 1.9 Informations relatives aux essais cliniques
- 1.10 Informations pédiatriques

Annexe 2 : Plan du Module 2 du CTD

- 2.1 La table des matières des modules 2 à 5 du CTD
- 2.2 Introduction du CTD
- 2.3 Résumé global de la qualité
 - 2.3. S Résumé global de la qualité pour la substance active
 - 2.3. P Résumé global de la qualité pour le produit fini
 - 2.3. A Appendices relatifs au résumé global de la qualité
 - 2.3. R Information régionales spécifiques relatives à la qualité
- 2.4 Vue d'ensemble non-clinique
- 2.5 Vue d'ensemble clinique
- 2.6 Résumé non-clinique
 - 2.6.1 Introduction
 - 2.6.2 Résumé écrit de pharmacologie
 - 2.6.3 Tableau récapitulatif de pharmacologie
 - 2.6.4 Résumé écrit de pharmacocinétique
 - 2.6.5 Tableau récapitulatif de pharmacocinétique
 - 2.6.6 Résumé écrit de toxicologie
 - 2.6.7 Tableau récapitulatif de toxicologie
- 2.7 Résumé clinique

- 2.7.1 Résumé des études biopharmaceutiques et des méthodes analytiques associées
- 2.7.2 Résumé des études de pharmacologie clinique
- 2.7.3 Résumé d'efficacité clinique
- 2.7.4 Résumé de sécurité
- 2.7.5 Références littéraires
- 2.7.6 Synopsis des études individuelles

Annexe 3 : Plan du Module 3 du CTD

- 3.1 Table des matières du module 3
- 3.2 Rapports
- 3.2. S Substance active
 - 3.2. S.1 Informations générales
 - 3.2. S.1.1 Nomenclature
 - 3.2. S.1.2 Structure
 - 3.2. S.1.3 Propriétés générales
 - 3.2. S.2 Fabrication
 - 3.2. S.2.1 Fabricant
 - 3.2. S.2.2 Description du procédé de fabrication et du processus de contrôle
 - 3.2. S.2.3 Contrôle des matières premières
 - 3.2. S.2.4 Contrôle des étapes critiques et intermédiaires
 - 3.2. S.2.5 Processus de validation et d'évaluation des données
 - 3.2. S.2.6 Développement du procédé de fabrication
 - 3.2. S.3 Caractérisation
 - 3.2. S.3.1 Elucidation de la structure et des autres caractéristiques

- 3.2. S.3.2 Impuretés
- 3.2. S.4 Contrôle de la substance active
 - 3.2. S.4.1 Spécification
 - 3.2. S.4.2 Procédures analytiques
 - 3.2. S.4.3 Validation des procédures analytiques
 - 3.2. S.4.4 Analyse des lots
 - 3.2. S.4.5 Justification de la spécification
- 3.2. S.5 Normes ou substances de référence
- 3.2. S.6 Système de fermeture du conditionnement
- 3.2. S.7 Stabilité
 - 3.2. S.7.1 Résumé de stabilité et conclusion
 - 3.2. S.7.2 Protocole de stabilité post-approbation et engagements sur les données de stabilité
 - 3.2. S.7.3 Données de stabilité
- 3.2. P Produit fini
 - 3.2. P.1 Description et composition du produit fini
 - 3.2. P.2 Développement pharmaceutique
 - 3.2. P.3 Fabrication
 - 3.2. P.3.1 Fabricant(s)
 - 3.2. P.3.2 Composition
 - 3.2. P.3.3 Description du processus de fabrication et des procédés de contrôle
 - 3.2. P.3.4 Contrôle des étapes critiques et intermédiaires
 - 3.2. P.3.5 Processus de validation et/ou d'évaluation
 - 3.2. P.4 Contrôle des excipients
 - 3.2. P.4.1 Spécifications

- 3.2. P.4.2 Procédures analytiques
- 3.2. P.4.3 Validation des procédures analytiques
- 3.2. P.4.4 Justification des spécifications
- 3.2. P.4.5 Excipients d'origine humaine ou animale
- 3.2. P.4.6 Nouveaux excipients
- 3.2. P.5 Contrôle du produit fini
 - 3.2. P.5.1 Spécification du produit fini
 - 3.2. P.5.2 Procédures analytiques du produit fini
 - 3.2. P.5.3 Validation des procédures analytiques
 - 3.2. P.5.4 Analyse des lots
 - 3.2. P.5.5 Caractérisation des spécifications
 - 3.2. P.5.6 Justification des spécifications
- 3.2. P.6 Normes ou substances de référence
- 3.2. P.7 Système de fermeture du conditionnement
- 3.2. P.8 Stabilité
 - 3.2. P.8.1 Résumé de stabilité et conclusion
 - 3.2. P.8.2 Protocole de stabilité post-approbation et engagements sur les données de stabilité
 - 3.2. P.8.3 Données de stabilité
- 3.2. A Appendices
- 3.2. R Informations régionales
- 3.3 Références littéraires

Annexe 4 : Plan du Module 4 du CTD

- 4.1 Table des matières du module 4
- 4.2 Rapports d'études
 - 4.2.1 Pharmacologie
 - 4.2.1.1 Pharmacodynamie primaire
 - 4.2.1.2 Pharmacodynamie secondaire
 - 4.2.1.3 Pharmacologie de sécurité
 - 4.2.1.4 Interactions pharmacodynamiques
 - 4.2.2 Pharmacocinétique
 - 4.2.2.1 Méthode analytique et rapports de validation
 - 4.2.2.2 Absorption
 - 4.2.2.3 Distribution
 - 4.2.2.4 Métabolisme
 - 4.2.2.5 Elimination
 - 4.2.2.6 Interactions pharmacocinétiques
 - 4.2.2.7 Autres études pharmacocinétiques
 - 4.2.3 Toxicologie
 - 4.2.3.1 Toxicité aiguë
 - 4.2.3.2 Toxicité répétée
 - 4.2.3.3 Genotoxicité
 - 4.2.3.3.1 In vitro
 - 4.2.3.3.2 In vivo
 - 4.2.3.4 Carcinogénicité
 - 4.2.3.4.1 Etudes à long terme
 - 4.2.3.4.2 Etudes à court ou moyen terme
 - 4.2.3.4.3 Autres études
 - 4.2.3.5 Toxicité reproductive et du développement

- 4.2.3.5.1 Fertilité et développement embryonnaire précoce
- 4.2.3.5.2 Développement embryo-foetal
- 4.2.3.5.3 Développement prénatal et postnatal incluant la fonction maternelle
- 4.2.3.5.4 Etudes sur les descendants (animaux)
- 4.2.3.6 Tolérance locale
- 4.2.3.7 Autres études de toxicité
 - 4.2.3.7.1 Antigénicité
 - 4.2.3.7.2 Immunotoxicité
 - 4.2.3.7.3 Etudes mécanistiques
 - 4.2.3.7.4 Dépendance
 - 4.2.3.7.5 Métabolites
 - 4.2.3.7.6 Impuretés
 - 4.2.3.7.7 Autres
- 4.3 Références littéraires

Annexe 5 : Plan du Module 5 du CTD

- 5.1 Table des matières du module 5
- 5.2 Tableau récapitulatif de toutes les études cliniques
- 5.3 Rapports d'études cliniques
 - 5.3.1 Rapports d'études biopharmaceutiques
 - 5.3.1.1 Rapports d'études de biodisponibilité
 - 5.3.1.2 Rapports d'études comparatives de biodisponibilité et de bioéquivalence
 - 5.3.1.3 Rapports d'études de corrélation in vitro-in vivo
 - 5.3.1.4 Rapports sur les méthodes bioanalytiques et analytiques des études humaines

- 5.3.2 Rapports d'études pharmacocinétiques en rapport à l'usage de biomatériaux humains
 - 5.3.2.1 Rapports d'études sur les liaisons avec les protéines plasmatiques
 - 5.3.2.2 Rapports d'études sur les interactions et le métabolisme hépatique
 - 5.3.2.3 Rapports d'études en rapport avec l'usage d'autres biomatériaux
- 5.3.3 Rapports d'études de pharmacocinétique humaine
 - 5.3.3.1 Rapports d'études de pharmacocinétique des volontaires sains et rapports d'études de tolérance initiale
 - 5.3.3.2 Rapports d'études de pharmacocinétique clinique et rapports d'études de tolérance initiale
 - 5.3.3.3 Rapports d'études des facteurs pharmacocinétiques intrinsèques
 - 5.3.3.4 Rapports d'études des facteurs pharmacocinétiques extrinsèques
 - 5.3.3.5 Rapports d'études de pharmacocinétique de population
- 5.3.4 Rapports d'études de pharmacodynamie humaine
 - 5.3.4.1 Rapports d'études de pharmacodynamie et pharmacocinétique chez les volontaires sains
 - 5.3.4.2 Rapports d'études de pharmacodynamie pharmacocinétique chez les patients
- 5.3.5 Rapports d'études de sécurité et efficacité
 - 5.3.5.1 Rapports d'études cliniques contrôlées pour définir l'indication
 - 5.3.5.2 Rapports d'études cliniques non contrôlées
 - 5.3.5.3 Rapports d'analyses de données issues de plusieurs études cliniques
 - 5.3.5.4 Autres rapports d'études cliniques

- 5.3.6 Rapports post-marketing
- 5.3.7 Déclaration de cas et listing des patients
- 5.4 Références littéraires

Annexe 6 : Exemple du contenu d'un fichier XML utilisé pour générer pour l'enveloppe d'un eCTD

```

<eu-enveloppe>
  <enveloppe country="ema">
    <submission type="initial-maa">
      <tracking>
        <number>H002227</number>
      </tracking>
    </submission>
    <applicant>Pharma Unlimited</applicant>
    <agency code="EU-EMA"/>
    <procedure type="centralised"/>
    <invented-name>WonderPill</invented-name>
    <inn>INN-PIL</inn>
    <sequence>0000</sequence>
    <submission-description>Initial submission</submission-description>
  </enveloppe>
</eu-enveloppe>
<m1-eu>
  <m1-0-cover>
    <specific country="ema">
      <leaf ID="id-cover-1" operation="new" checksum="d026431303be07099618458b24f8d8a9"
checksum-type="md5" xlink:href="10-cover/ema/ema-cover.pdf">
        <title>Cover Letter for EMA</title>
      </leaf>
    </specific>
  </m1-0-cover>
  <m1-2-form>

```

```
<specific country="ema">
<leaf ID="id-form-1" operation="new" checksum="d026431303be07099618458b24f8d8a9"
checksum-type="md5" xlink:href="12-form/ema/ema-form.pdf">
<title>Application Form</title>
</leaf>
</specific>
</m1-2-form>
</m1-eu>
</eu:eu-backbone>
```

Annexe 7 : Table des matières d'une Application Form pour une demande d'AMM initiale

Declaration and signature

1. TYPE DE DEMANDE

- 1.1 Cette demande concerne
- 1.2 Information produit des médicaments Orphelins
- 1.3 Demande d'extension pour une AMM conformément à l'annexe 1 du Règlement européen 1234/2008, ou à une autre législation nationale si applicable
- 1.4 Demande soumise en accord avec la Directive européenne 2001/83/CE
- 1.5 Considération de la demande dans le cadre de la Directive européenne 2001/83/CE
- 1.6 Requis pédiatriques conforme au Règlement européen 1901/2006

2. Détails de la demande d'AMM

- 2.1 Nom(s) et code ATC
- 2.2 Dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration, conditionnement et taille des lots
- 2.3 Statut juridique
- 2.4 Titulaire de l'AMM, personnes à contacter, Coordonnées du laboratoire
- 2.5 Fabricants
- 2.6 Composition qualitative et quantitative

3. AVIS SCIENTIFIQUES

4. AUTRES DEMANDES D'AMM

- 4.1 A compléter pour des demandes par procédures nationales/MRP/DCP, en accord avec l'article 8 de la Directive européenne 2001/83/CE
- 4.2 Demande d'AMM en cours pour le même produit dans l'EEE
- 4.3 Pour des demandes multiples concernant le même produit
- 4.4 Demande d'AMM en cours pour le même produit hors de l'EEE

5. Documents Annexes

Annexe 8 : Application Form pour une demande de renouvellement d'AMM

**APPLICATION FORM FOR RENEWAL OF A MARKETING
AUTHORISATION**

HUMAN <input type="checkbox"/>	VETERINARY <input type="checkbox"/>
NATIONAL AUTHORISATION IN MRP/DCP <input type="checkbox"/> MRP/DCP procedure number ²³ : __/__/__/__/__	
NATIONAL AUTHORISATION ONLY <input type="checkbox"/>	
EU AUTHORISATION: The use of the electronic application forms is mandatory for Centralised Procedure http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/index.html	
Reference Member State: <input type="checkbox"/> AT <input type="checkbox"/> BE <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> CY <input type="checkbox"/> CZ <input type="checkbox"/> DE <input type="checkbox"/> DK <input type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> EL <input type="checkbox"/> ES <input type="checkbox"/> FI <input type="checkbox"/> FR <input type="checkbox"/> HR <input type="checkbox"/> HU <input type="checkbox"/> IE <input type="checkbox"/> IS <input type="checkbox"/> IT <input type="checkbox"/> LI <input type="checkbox"/> LT <input type="checkbox"/> LU <input type="checkbox"/> LV <input type="checkbox"/> MT <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> PL <input type="checkbox"/> PT <input type="checkbox"/> RO <input type="checkbox"/> SE <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> SK <input type="checkbox"/> UK	
Concerned Member States: <input type="checkbox"/> AT <input type="checkbox"/> BE <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> CY <input type="checkbox"/> CZ <input type="checkbox"/> DE <input type="checkbox"/> DK <input type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> EL <input type="checkbox"/> ES <input type="checkbox"/> FI <input type="checkbox"/> FR <input type="checkbox"/> HR <input type="checkbox"/> HU <input type="checkbox"/> IE <input type="checkbox"/> IS <input type="checkbox"/> IT <input type="checkbox"/> LI <input type="checkbox"/> LT <input type="checkbox"/> LU <input type="checkbox"/> LV <input type="checkbox"/> MT <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> PL <input type="checkbox"/> PT <input type="checkbox"/> RO <input type="checkbox"/> SE <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> SK <input type="checkbox"/> UK <input type="checkbox"/> NONE	
Is the product currently marketed? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> If yes, in which Member States ²⁴ ? <input type="checkbox"/> AT <input type="checkbox"/> BE <input type="checkbox"/> BG <input type="checkbox"/> CY <input type="checkbox"/> CZ <input type="checkbox"/> DE <input type="checkbox"/> DK <input type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> EL <input type="checkbox"/> ES <input type="checkbox"/> FI <input type="checkbox"/> FR <input type="checkbox"/> HR <input type="checkbox"/> HU <input type="checkbox"/> IE <input type="checkbox"/> IS <input type="checkbox"/> IT <input type="checkbox"/> LI <input type="checkbox"/> LT <input type="checkbox"/> LU <input type="checkbox"/> LV <input type="checkbox"/> MT <input type="checkbox"/> NL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> PL <input type="checkbox"/> PT <input type="checkbox"/> RO <input type="checkbox"/> SE <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> SK <input type="checkbox"/> UK	

(Invented)Name: Active substance(s): Pharmacotherapeutic classification (Group + ATC code): Pharmaceutical form(s) and strength(s) ²⁵ : Route(s) of administration ³ : Target species ³ : MA number(s) ³ :	Name and address of MA holder: Name and address of Contact ²⁶ : Telephone number: Fax number: E-mail: Applicant's reference:
--	--

²³ **Human Medicinal Products:** Number to be completed by the Marketing Authorisation Holder, reflecting the correct sequential MRP/DCP Number according to Volume 2A, Chapter 2, 7. Numbering System for the Procedures for Mutual Recognition and Decentralised Procedure as published on the Website of the European Commission (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm)

Veterinary Medicinal Products: Renewal number to be issued by the Reference Member State before submission of the application according to the corresponding CMD(v) Best Practice Guide (<http://www.hma.eu>)

²⁴ For centrally authorised products a list of EU Member States / Norway / Iceland where the product is on the market should be provided in a separate appendix

²⁵ For centrally authorised products this information, including packaging and pack size(s), should be provided in tabular format in a separate appendix (cf. Annex A to CHMP/CVMP Opinion)

²⁶ As specified in section 2.4.3 in Part 1A. If different, attach letter of authorisation

Date of first authorisation in Reference Member State/EU:	Date of first authorisation in the Concerned Member State to which this application is made:
Date of expiry of current authorisation in Reference Member State/EU:	Date of expiry of current authorisation in the Concerned Member State:
	Proposed Common Renewal Date:

APPROVED MANUFACTURERS

Authorised manufacturer(s) (or importer) responsible for **batch release** in the EEA (in accordance with Articles 40 and 51 of Directive 2001/83/EC, as amended, or Articles 44 and 55 of Directive 2001/82/EC (as shown in the package leaflet and where applicable in the labelling or Annex II of the Decision)

Company Name:

Address:

Country:

Telephone: Telefax: E-mail:

Further manufacturers responsible for batch release can be detailed in the text field below, in the same format as shown above.

For blood products and vaccines:

State laboratory or laboratory designated for official **batch release**, as accordance with Articles 111(1), 113, 114 (1)-(2) and 115 of Directive 2001/83/EC as amended.

Name:

Address:

Country:

Telephone: Telefax: E-mail:

Further manufacturers responsible for batch release can be detailed in the text field below, in the same format as shown above.

Site(s) in EEA or in countries where an MRA or other EU arrangements apply, where **batch control/testing** takes place, as required by Article 51 of Directive 2001/83/EC as amended or Article 55 of Directive 2001/82/EC, if different from above:

Company Name:

Address:

Country:

Telephone: Telefax: E-mail:

Further sites can be detailed in the text field below, in the same format as shown above.

Manufacturer(s) of the **medicinal product** and site(s) of manufacture (including diluent and solvent manufacturing sites):

Company Name:

Address:

Country:

Telephone: Telefax: E-mail:

Brief description of functions performed by manufacturer of dosage form/assembler, etc:

Further manufacturers can be detailed in the text field below, in the same format as shown above.

Manufacturer(s) of the **active substance(s)**

Note: All manufacturing sites involved in the manufacturing process of each source of active substance should be listed. Broker or supplier details alone are not sufficient

Company Name:

Address:

Country:

Telephone: Telefax: E-mail:

Further active substance manufacturers can be detailed in the text field below, in the same format as shown above.

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION IN TERMS OF THE ACTIVE SUBSTANCE(S) AND THE EXCIPIENT(S)

(For centrally authorised products the composition should be provided separately in tabular format as part of the Quality Expert Statement.)

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

List the active substance(s) separately from the excipients

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

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

**Only one name should be given, in the following order of priority: INN, Ph. Eur., National Pharmacopoeia, common name, scientific name. The active substance should be declared by its recommended INN, accompanied by its salt or hydrate form if relevant.*

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

- active substance(s)

- excipient(s)

(If revised product information (SmPC, Labelling and/or Package Leaflet) is proposed to take account of issues raised by the expert, specify the precise present and proposed wording, underlining or highlighting the changed words. Alternatively, such listing may be provided as a separate document attached to the application form).

PRESENT PRODUCT INFORMATION TEXT	PROPOSED PRODUCT INFORMATION TEXT

Documents appended to this application	
Note: <ul style="list-style-type: none"> • <i>In case of a human authorisation, delete the complete list of veterinary documents.</i> • <i>In case of a veterinary authorisation, delete the complete list of human documents.</i> 	
For Human medicinal products only	
Module 1:	
<input type="checkbox"/> 1.0	Cover Letter
<input type="checkbox"/> 1.1	Comprehensive table of content (not applicable for centrally authorised medicinal products)
<input type="checkbox"/> 1.2	Renewal Application Form with the following annexes:
<input type="checkbox"/>	A list of all authorised product presentations for which renewal is sought in tabular format
	Details on contact persons:
<input type="checkbox"/>	• Qualified person in the EEA for Pharmacovigilance
<input type="checkbox"/>	• Contact person in the EEA with overall responsibility for product defects and recalls
<input type="checkbox"/>	• Contact person for scientific service in the EEA in charge of information about the medicinal product
<input type="checkbox"/>	List of EU Member States / Norway / Iceland where the product is on the market and indicating for each country which presentations are marketed and the launch date
<input type="checkbox"/>	Chronological list of all post-authorisation submissions since grant of the Marketing authorisation or last renewal: a list of all approved or pending Type IA/IB and Type II variations, Extensions, Art 61(3) Notifications, USR and PSUR, giving the procedure number (where applicable), date of submission, date of approval (if approved) and brief description of the change.
<input type="checkbox"/>	Chronological list of conditions and Specific Obligations (for centrally authorised products) submitted since grant of marketing authorisation or last renewal indicating scope, status, date of submission and date when issue has been resolved (where applicable)
<input type="checkbox"/>	Revised list of all remaining conditions and any Specific Obligations (for centrally authorised products) (where applicable)
<input type="checkbox"/>	A statement, or when available, a certificate of GMP compliance, not more than three years old, for the manufacturer(s) of the medicinal product listed in the application issued by an EEA competent authority or MRA partner authority. A reference to the EudraGMP database will suffice, once this is available
<input type="checkbox"/>	For manufacturing sites of the medicinal product not located in the EEA or in the territory of an MRA partner, a list of the most recent GMP inspections carried out by other authorities indicating the date, inspection team and outcome

<input type="checkbox"/>	A declaration by the Qualified Person (QP) of each of the manufacturing authorisation holders (i.e. located in the EEA) listed in the application form where the active substance(s) is used as a starting material, that the active substance(s) is manufactured in accordance with the guidelines on good manufacturing practice for starting materials as adopted by the EU ²⁷
<input type="checkbox"/>	Where different, a declaration by the Qualified Person (QP) of the manufacturing authorisation holder(s) listed in the application form as responsible for batch release, that the active substance(s) is manufactured in accordance with the guidelines on good manufacturing practice for starting materials as adopted by the EU
<input type="checkbox"/> 1.3.1	SmPC, Labelling and Package Leaflet
<input type="checkbox"/> 1.3.3	Specimen (for centrally authorised products only)
<input type="checkbox"/> 1.4	Information about the expert
<input type="checkbox"/> 1.4.1	Quality (incl. Signature + CV)
<input type="checkbox"/> 1.4.2	Non-clinical (incl. Signature + CV) – where applicable
<input type="checkbox"/> 1.4.3	Clinical (incl. Signature + CV)
<input type="checkbox"/> 1.8.1	Summary of Pharmacovigilance System (where applicable)
<input type="checkbox"/> 1.8.2	Risk Management Plan (where applicable)
Module 2	
<input type="checkbox"/> 2.3	Addendum to Quality Overall Summary
<input type="checkbox"/> 2.4	Addendum to Non-clinical Overview –(where applicable)
<input type="checkbox"/> 2.5	Addendum to Clinical Overview

²⁷ Note: Where more than one Qualified Person (QP) is involved, a single declaration by one of the QPs that the active substance(s) used as a starting material are manufactured in accordance with the guidelines on good manufacturing practice for starting materials as adopted by the EU, may be submitted provided that:

- The declaration makes it clear that it is signed on behalf of all the involved QPs.
- The arrangements are underpinned by a technical agreement as described in Chapter 7 of the GMP Guide and the QP providing the declaration is the one identified in the agreement as taking specific responsibility for the GMP compliance of the active substance manufacturer(s).

For Veterinary medicinal products only	
<input type="checkbox"/> 1.0	Cover Letter
<input type="checkbox"/> 1.1	Comprehensive table of content
<input type="checkbox"/> 2	Renewal Application Form with the following annexes:
<input type="checkbox"/> 2.1	List of all authorised product presentations for which renewal is sought in tabular format
<input type="checkbox"/> 2.2	Details on contact persons:
<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • Qualified person in the EEA for Pharmacovigilance and the QP for Pharmacovigilance in the MS, if different
<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • Contact person in the EEA with overall responsibility for product defects and recalls
<input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none"> • Contact person at the address of the Marketing Authorisation Holder (if different from the address of the contact person during the procedure)
<input type="checkbox"/> 2.3	List of EU Member States / Norway / Iceland where the product is on the market and indicating for each country which presentations are marketed and the launch date
<input type="checkbox"/> 2.4	Chronological list of all post authorisation submissions (variations, extensions etc.), conditions and, any Specific Obligations (for centrally authorised products) submitted since grant of marketing authorisation or last renewal indicating scope, status, date of submission and date when issue has been resolved
<input type="checkbox"/> 2.5	Revised list of all remaining conditions and, any Specific Obligations (for centrally authorised products) (where applicable)
<input type="checkbox"/> 2.6	Proof of payment of fee, where relevant
<input type="checkbox"/> 2.7	A statement, or when available, a certificate of GMP compliance, not more than three years old, for the manufacturer(s) of the medicinal product listed in the application issued by an EEA competent authority or MRA partner authority.
<input type="checkbox"/> 2.8	In addition, for manufacturing sites of the medicinal product not located in the EEA or in the territory of an MRA partner, a list of the most recent GMP inspections carried out by other authorities indicating the date, inspection team and outcome.
<input type="checkbox"/> 2.9	A declaration by the Qualified Person (QP) of each of the manufacturing authorisation holders (i.e. located in the EEA) listed in the application form where the active substance(s) is used as a starting material, that the active substance(s) is manufactured in accordance with the guidelines on good manufacturing practice for starting materials as adopted by the EU ²⁸
<input type="checkbox"/> 2.10	Where different, a declaration by the Qualified Person (QP) of the manufacturing authorisation holder(s) listed in the application form as responsible for batch release, that the active substance(s) is manufactured in accordance with the guidelines on good manufacturing practice for starting materials as adopted by the EU ⁶
<input type="checkbox"/> 3	SPC, Labelling and Package Leaflet

²⁸ Note: Where more than one Qualified Person (QP) is involved, a single declaration by one of the QPs that the active substance(s) used as a starting material are manufactured in accordance with the guidelines on good manufacturing practice for starting materials as adopted by the EU, may be submitted provided that:

- The declaration makes it clear that it is signed on behalf of all the involved QPs.
- The arrangements are underpinned by a technical agreement as described in Chapter 7 of the GMP Guide and the QP providing the declaration is the one identified in the agreement as taking specific responsibility for the GMP compliance of the active substance manufacturer(s).

<input type="checkbox"/> 4	Quality expert statement (incl. Signature + CV), including:
<input type="checkbox"/> 4.1	Currently authorised specifications for the active substance and the finished product
<input type="checkbox"/> 4.2	Qualitative and quantitative composition in terms of the active substance(s) and the excipient(s)
<input type="checkbox"/> 5	Clinical expert statement (incl. Signature + CV)
<input type="checkbox"/> 6	Safety expert statement (incl. Signature + CV)
<input type="checkbox"/> 7	Periodic Safety Update Report and Summary Bridging Report if applicable
<input type="checkbox"/> 8	Declaration of current TSE status

I hereby make application for the above Marketing Authorisation to be renewed. I declare that the quality of the product, in respect of the methods of preparation and control, has been regularly updated by variation procedure to take account of technical and scientific progress in accordance with Article 23 of Directive 2001/83/EC or Article 27 (1) of Directive 2001/82/EC or Article 16 or Article 41(1) of Regulation (EC) No 726/2004. The product conforms with current CHMP/CVMP quality guidelines where relevant. I confirm that no changes have been made to the product particulars other than those approved by the Competent Authority.

Proof of payment (when relevant)

Have all relevant fees been prepaid to competent authorities?

Yes (for fees paid, attach proof of payment in Annex)
Please specify fee category under National rules

No
For Member State(s):
Please specify the reasons according to National requirements (exemption or later payment).

Billing address (when relevant)

Company name:
VAT number:
Address:
Postcode:
Country:
Telephone:
Telefax (optional):
E-Mail:
Purchase order (PO) number:

Main Signatory _____ Status (Job title) _____

Print name _____ Date _____

Second Signatory _____ Status (Job title) _____

(where appropriate)

Print name _____ Date _____

APPLICATION FOR VARIATION TO A MARKETING AUTHORISATION

HUMAN	<input type="checkbox"/>	VETERINARY	<input type="checkbox"/>
--------------	--------------------------	-------------------	--------------------------

NATIONAL AUTHORISATION IN MRP Variation procedure number(s)²⁹:
.....

NATIONAL AUTHORISATION

EU AUTHORISATION: The use of the electronic application forms is mandatory for
Centralised Procedure <http://esubmission.ema.europa.eu/eaf/index.html>

Reference Member State / Reference Authority for worksharing

AT BE BG CY CZ DE DK EE EL ES FI FR

Concerned Member State(s)

AT BE BG CY CZ DE DK EE EL ES FI FR

Type of Application (tick all applicable options)

<input type="checkbox"/> Type IA_{IN}	<input type="checkbox"/> Single variation
<input type="checkbox"/> Type IA	<input type="checkbox"/> Grouping of variations
<input type="checkbox"/> Type IB unforeseen³⁰ extension³¹	<input type="checkbox"/> Including a line
<input type="checkbox"/> Type IB	<input type="checkbox"/> Worksharing
<input type="checkbox"/> Type II	
<input type="checkbox"/> Type II Art. 29³²	

Change(s) concern(s) (for Type IB and Type II variations only, tick all changes applicable):

- Indication**
- Paediatric requirements**
- Safety**
- Following Urgent Safety Restriction**
- Quality**
- Annual variation for human influenza vaccines**
- Non-food producing target species**
- Other**

²⁹ **Human Medicinal Products:** Number to be completed by the Marketing Authorisation Holder, reflecting the correct sequential Mutual Recognition Procedure Number according to Chapter 1 of the 'Best Practice Guides for the submission and processing of variations in the Mutual Recognition Procedure' (<http://www.hma.eu>).

Veterinary Medicinal Products: Variation number to be issued by the Reference Member State before submission of the application according to the corresponding VMRFG Best Practice Guide (<http://www.hma.eu>).

Centralised procedure: The sequential EMA procedure number (not the MAH's internal number) should be provided here, when known to the Marketing Authorisation Holder. For worksharing procedures with EMA as reference authority, the 'high-level' EMA worksharing procedure number needs to be provided.

Purely nationally authorised products: Number to be completed according to requirements of the relevant National Competent Authority

³⁰ A variation is considered 'unforeseen' when the proposed variation is not considered a minor variation of Type IB following the Commission Guideline, or has not been classified as a Type IB variation in an Article 5 recommendation. When one or more of the conditions established in the guideline for a Type IA variation are not met, the concerned change may be submitted as a Type IB variation unless the change is specifically classified as a major variation of Type II.

³¹ If the variation are part of a grouped submission including a line-extension, this application form should be considered an annex to the application.

Name and address of the Applicant/MA holder ³³ :	Name and address of contact person ³⁴ :
	Telephone number: Fax number (optional): E-mail:

PRODUCTS CONCERNED BY THIS APPLICATION³⁵

Invented Name(s):	Active substance(s)	Pharmaceutical form	Strength	MA holder name(s):	MA number(s) : ³⁶	MRP Variation Number ³⁶

TYPE(S) of CHANGE(S)

Copy of the relevant page(s) from the Guideline for this/these change(s) is attached and the relevant boxes for conditions and documentation (both for Type IA and Type IB) are ticked

Variations included in this application:

Number and title of variation, as per the classification guideline	Procedure type
<input checked="" type="checkbox"/> a) Specific variation applied for, as per the classification guideline	type

(Select and include in this section the applicable variation(s) from the list presented at the end of this application form template (see detailed instructions provided with the list). The above example and the list of variations at the end of the form should subsequently be deleted from the completed form to be submitted).

³² Type II variation submitted under Article 29 of Regulation (EC) No 1901/2006.

³³ For worksharing or grouped variations affecting more than one MA, indicate the MA holder to be used as reference MA holder for the handling of the procedure.

³⁴ As specified in section 2.4.3 in Part IA/Module 1 Application Form. If different, attach letter of authorisation. For worksharing or grouped variations affecting more than one MA, a single contact should be designated for the application (see also Signatory box below). In case of national marketing authorisations, several contact points in different Member States can be introduced for type II variations and worksharing.

³⁵ If this list is very extensive (more than one page) it may be added as annex to the application form.

For products authorised via the Centralised Procedure, the Annex A of the product(s) concerned should be provided as an Annex to the application form. For worksharing procedures submitted to the EMA, which include nationally authorised products, relevant product and Member State details should be provided as an Annex B to the application form (*Using the template on the EMA website*).

³⁶ Indicate the MA numbers affected (a range may be appropriate). For the MRP variation number, which is a product specific number, see the Best Practice Guide on Variations, Chapter 1, example: NL/H/0123/001-004/IB/033/G. For purely nationally authorised products: number to be completed according to requirements of the relevant National Competent Authority

PRECISE SCOPE AND BACKGROUND FOR CHANGE, AND JUSTIFICATION FOR GROUPING, WORKSHARING AND CLASSIFICATION OF UNFORESEEN CHANGES (if applicable)

(Include a description and background of all the proposed changes. In case of grouping and worksharing a justification should be provided in a separate paragraph. If a variation concerns an unforeseen change, include a justification for its proposed classification).

PRESENT ^{37,38}	PROPOSED ^{37,38}
D-U-N-S number: ³⁹ EU or National ASMF number: ⁴⁰	D-U-N-S number: ³⁹ EU or National ASMF number: ⁴⁰

OTHER APPLICATIONS⁴¹

Type II variations – new indications – orphan medicinal product information:

(For human medicinal products only; delete this section if the variation does not relate to a new indication)

HAS ORPHAN DESIGNATION BEEN APPLIED FOR, FOR THIS NEW INDICATION?

- No
- Yes Orphan Designation Procedure Number:
 - Pending

³⁷ Specify the precise present and proposed wording or specification, including dossier section number(s) at the lowest possible level.

³⁸ For SPC, labelling and package leaflet changes, underline or highlight the changed words presented in the table above or provide as a separate Annex

³⁹If applicable, include D-U-N-S number. The Data Universal Numbering System (D-U-N-S) is a system developed by Dun & Bradstreet (D&B) which assigns a unique digit numeric identifier to a single business entity. It is used in this case to facilitate the identification of manufacturing sites outside of EEA

⁴⁰ If applicable, include EU or National ASMF reference number (only if EU ASMF reference number is not available)

⁴¹ Due to complexity it is not necessary to complete this section for worksharing or grouped variations affecting more than one MA.

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

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

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

INFORMATION RELATING TO ORPHAN MARKET EXCLUSIVITY

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

- No
- Yes

Please specify the EU Orphan Designation Number(s):

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

- No
- Yes

Please specify:

- Name, therapeutic indications, strength, pharmaceutical form of the authorised product:

- Name of the marketing authorisation holder:

- Marketing authorisation number(s):

- Date of authorisation:

If yes, is the medicinal product, subject of this application, considered as "similar" to any of the

authorised Orphan medicinal product(s)? *(as defined in Article 3 of Commission*

Regulation (EC) No

847/2000)

- No (module 1.7.1 to be completed)

- Yes (modules 1.7.1 and 1.7.2 to be completed)

Note: Repeat as necessary

Type II variations – Paediatric Requirements:

(For human medicinal products only; section to be completed only for variations concerning a new indication or for variations related to PIP implementation)

(Note: The notion of 'global marketing authorisation' as stated in Article 6(1)2nd subparagraph of Directive 2001/83/EC, as amended, should be taken into account for products belonging to the same⁴² marketing authorisation holder)

ARTICLE 8 OF THE PAEDIATRIC REGULATION APPLIES TO THIS VARIATION APPLICATION, SINCE:

The application relates to a new indication for an authorised medicinal product, which:

is protected by a supplementary protection certificate under Regulation (EC) No 469/2009

is protected by a patent which qualifies for the granting of the supplementary protection certificate

The application relates to a previous/ongoing/parallel procedure which triggered the Article 8 requirement. Competent authority/EMA procedure number:

ARTICLE 8 OF THE PAEDIATRIC REGULATION DOES NOT APPLY TO THIS APPLICATION, SINCE:

the authorised medicinal product is not protected by a supplementary protection certificate under Regulation (EC) No 469/2009 or by a patent which qualifies for the granting of the supplementary protection

it relates to a well-established use, generic, hybrid, bio-similar marketing authorisations or traditional herbal medicinal products

THIS APPLICATION RELATES TO A NEW INDICATION FOR A PAEDIATRIC USE MARKETING AUTHORISATION (PUMA).

THIS APPLICATION RELATES TO PAEDIATRIC STUDIES SUBMITTED ACCORDING TO ARTICLE 45 OR 46 OF THE PAEDIATRIC REGULATION.

THIS APPLICATION RELATES TO PAEDIATRIC STUDIES INCLUDED IN A PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN

THIS APPLICATION INCLUDES:

- PIP⁴³
- Product-Specific Waiver⁴⁴ Waiver Decision Number(s):
- Class waiver

(Note: a copy of the PIP/Product-Specific Waiver decision including the Paediatric

⁴² Same" applicant/marketing authorisation holder: as per the Commission Communication (98/C 299/03) (i.e. belonging to the same mother company or group of companies or which are "licencees")

⁴³ To be ticked when the PIP Opinion includes a waiver

⁴⁴ To be ticked only if there is a product-specific waiver opinion covering all the subsets of the paediatric population

Committee (PDCO) opinion and the Summary Report, is to be included in Module 1.10)

HAS THIS APPLICATION BEEN SUBJECT TO PIP COMPLIANCE VERIFICATION?

- No
 Yes

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

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

Please provide the overview table of PIP results in Module 1.10

Type II variations – Extended data exclusivity/market protection:

(Delete this section if not applicable)

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

- Article 10(1) of Directive 2001/83/EC / Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004 (one year of market protection for a new indication)
- Article 10(5) of Directive 2001/83/EC (one year of data exclusivity for a new indication)
- Article 74(a) of Directive 2001/83/EC (one year of data exclusivity for a change in classification)

(Note: The report justifying the claim for extended data exclusivity/market protection is to be provided in Module 1.5.3)

The following amended product information proposals are provided in the relevant sections of the EU-CTD format or NTA volume 6B format, where applicable:

- Summary of Product Characteristics**
- Manufacturing Authorisation Holder responsible for batch release and conditions of the Marketing Authorisation⁴⁵**
- Labelling**
- Package leaflet**
- Mock-ups⁴⁶**
- Specimens⁴⁶**

⁴⁵ only for centrally authorised products (Annex II of the EU MA)

⁴⁶ see Chapter 7 of Volume 6A of the Notice to Applicants or Transfer of information contained in Notice to Applicants, Volume 2A, Chapter 7 (<http://www.hma.eu>) or Dossier requirements for Centrally Authorised Products (<http://www.ema.europa.eu>)

Declaration of the Applicant:

I hereby submit a notification/application for the above Marketing Authorisation(s) to be varied in accordance with the proposals given above. I declare that (*Please tick the appropriate declarations*):

There are no other changes than those identified in this application (except for those addressed in other variations submitted in parallel);

Where applicable, all conditions as set for the variation(s) concerned are fulfilled;

For type IA notifications: the required documents as specified for the changes concerned have been submitted; **Where applicable, national fees have been prepaid or will be paid in accordance with national requirements;**

This notification/application has been submitted simultaneously in RMS and all CMSs (*for products within the Mutual Recognition Procedure and worksharing*) or both to EMA and (Co-) Rapporteur (*for products within the Centralised Procedure*) or, in case of worksharing involving the EMA, to the relevant National Competent Authorities and/or RMS/CMS (*as applicable*) and the EMA;

For worksharing or grouped variations affecting more than one MA: the MAs concerned belong to the same MAH.

Change(s) will be implemented from⁴⁷: **Next production run/next printing**

Date: _____

⁴⁷ Only to be completed for Type IB and Type II variations.

Proof of payment (when relevant)

Have all relevant fees been prepaid to competent authorities?

Yes (for fees paid, attach proof of payment in Annex)

Please specify fee category under National rules:

No

For Member State(s):

Please specify the reasons according to National requirements (exemption or later payment).

Billing address (when relevant)

Company name:

VAT number:

Address:

Postcode:

Country:

Telephone:

Telefax (optional):

E-Mail:

Purchase order (PO) number:

Main Signatory⁴⁸ <hr/> Print name <hr/> <input type="checkbox"/> For worksharing/grouping for more than one MA: the main signatory confirms authorisation to sign on behalf of the designated contacts as specified in section 2.4.3 in Part IA/Module 1 Application Form for each of the MAs concerned.	Status (Job title) <hr/> Date <hr/>
Second Signatory <hr/> Print name <hr/>	Status (Job title) <hr/> Date <hr/>

LIST OF VARIATIONS (to be deleted upon completion of the form)

Please select the applicable variation(s) from the list presented below and include in the section “Type(s) of Change(s) – Variations included in this application” above, in accordance with the following instructions:

Only the main header of the change with the variation applied for needs to be included. To apply for variations not foreseen in the guideline, MAHs should declare such other variation (“z”) under the specific guideline section concerned at the lowest possible level i.e. either within a specific variation or under the appropriate guideline section title, as appropriate, including its proposed classification. Please indicate whether the variation has been subject to an Article 5 procedure. Examples of such z) variations have been already included in a number of relevant variations and section titles, for convenience.

For Type IA variations the date of implementation by the MAH needs to be added in the last column.

Full details on the precise scope of the variation concerned, should be given in the section ‘precise scope’ of the application form.

⁴⁸ The main signatory is mandatory

Examples of how the variation(s) should be presented in the section “Type(s) of Change(s)” of the application form.

E.g. when applying for a change outside the approved specification limits for the active substance:

B.I.b.1 Change in the specification parameters and/or limits of an active substance, starting material / intermediate / reagent used in the manufacturing process of the active substance	Procedure type
<input checked="" type="checkbox"/> f) Change outside the approved specifications limits range for the active substance	II

E.g. when applying for an ‘unforeseen’ change concerning specification limits for the active substance:

B.I.b.1 Change in the specification parameters and/or limits of an active substance, starting material / intermediate / reagent used in the manufacturing process of the active substance	Procedure type	
<input checked="" type="checkbox"/> z) Other variation	<input type="checkbox"/> IA <input checked="" type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5

E.g. when applying for an ‘unforeseen’ change concerning the control of active substance:

B.I.b Change in control of the active substance	Procedure type	
<input checked="" type="checkbox"/> z) Other variation	<input type="checkbox"/> IA <input checked="" type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> Art 5

The full list of variations is to be deleted from the actual submitted application form.

Annexe 10 : Table des matières d'un PSUR

Page de titre et signature

Résumé

1. Introduction

2. Statut des AMM à travers le monde

3. Actions de sécurité mises en place depuis la soumission du dernier PSUR

4. Changement des informations de références de sécurité

5. Exposition estimée des patients

5.1. Cas individuels dans les essais cliniques

5.2. Cas individuels après obtention de l'AMM

6. Tableau de résumé des données

6.1. Informations de référence

6.2. Tableau cumulatif des effets indésirables graves durant les essais cliniques

6.3. Tableau cumulatif des données après obtention de l'AMM

7. Résumé des faits nouveaux depuis les essais cliniques et durant l'intervalle entre les rapports périodiques

7.1. Pendant les études cliniques terminées

7.2. Pendant les études cliniques en cours

7.3. Etudes à long terme en cours

7.4. Autres usages thérapeutiques du produit

7.5. Nouvelles données de sécurité relatives aux combinaisons fixes

8. Faits nouveaux pendant les études non interventionnelles

9. Informations relatives aux autres études cliniques et autres sources

9.1. Autres essais cliniques

9.2. Erreurs médicamenteuses

10. Données non-cliniques

11. Littérature

12. Autres rapports périodiques
13. Manque d'efficacité dans les essais cliniques contrôlés
14. Informations de dernière minute
15. Vue d'ensemble des signaux nouveaux, en cours ou terminés
16. Evaluation des signaux et risques
 - 16.1. Résumés de sécurité
 - 16.2. Evaluation des signaux
 - 16.3. Evaluation des risques et des nouvelles informations
 - 16.4. Caractérisation des risques
 - 16.5. Actions mises en place pour la minimisation des risques (si applicable)
17. Evaluation des bénéfices
 - 17.1. Informations d'efficacité
 - 17.2. Informations nouvelles d'efficacité
 - 17.3. Caractérisation des bénéfices
18. Analyse du rapport Bénéfice/Risque pour les indications autorisées
 - 18.1. Contexte du rapport Bénéfice/Risque et besoins médicaux et alternatives
 - 18.2. Evaluation du rapport Bénéfice/Risque
19. Conclusions et actions
20. Appendices du PSUR



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/437457/2013

EMA/H/C/000277

Résumé EPAR à l'intention du public

Keppra

Lévétiracétam

Le présent document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Keppra. Il explique de quelle manière l'évaluation du médicament à laquelle le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a procédé l'a conduit à rendre un avis favorable à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché et à établir ses recommandations relatives aux conditions d'utilisation de Keppra.

Qu'est-ce que Keppra?

Keppra est un médicament qui contient le principe actif lévétiracétam. Il se présente sous la forme de comprimés (250, 500, 750 et 1 000 mg), ainsi qu'en solution buvable (100 mg/ml) et en solution concentrée à diluer pour perfusion (goutte-à-goutte dans une veine, 100 mg/ml).

Dans quel cas Keppra est-il utilisé?

Keppra peut être utilisé en monothérapie, dès l'âge de 16 ans, chez les patients présentant une épilepsie récemment diagnostiquée, dans le traitement des épisodes (crises) partiels avec ou sans généralisation secondaire. Il s'agit d'un type d'épilepsie dans lequel une activité électrique trop importante dans un côté du cerveau provoque des symptômes tels que, notamment, des mouvements soudains et saccadés d'une partie du corps, une déformation de l'audition, de l'odorat ou de la vue, un engourdissement ou une sensation de peur soudaine. La généralisation secondaire se produit lorsque la suractivité atteint ultérieurement l'ensemble du cerveau.

Keppra peut aussi être utilisé en complément d'autres médicaments antiépileptiques pour traiter:

- les crises partielles avec ou sans généralisation chez les patients à partir de l'âge d'un mois;
- les crises myocloniques (spasmes courts et brusques d'un muscle ou d'un groupe de muscles) chez les patients de 12 ans et plus présentant une épilepsie myoclonique juvénile;
- les crises généralisées tonico-cloniques primaires (crises graves, avec perte de connaissance) chez les patients à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique (type d'épilepsie considérée comme ayant une origine génétique).

Le médicament n'est délivré que sur ordonnance.

Comment Keppra est-il utilisé?

Lorsque Keppra est administré en monothérapie, la dose initiale est de 250 mg deux fois par jour, portée, après deux semaines, à la dose de 500 mg deux fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau toutes les deux semaines en fonction de la réponse du patient, jusqu'à une dose maximale de 1 500 mg deux fois par jour.

Lorsque Keppra est administré en association avec un autre antiépileptique, la dose initiale chez les patients de plus de 12 ans pesant plus de 50 kg est de 500 mg deux fois par jour. La dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1 500 mg deux fois par jour. Chez les patients âgés de six mois à 17 ans pesant moins de 50 kg, la dose initiale est de 10 mg par kilogramme de poids corporel deux fois par jour. Elle peut être augmentée jusqu'à 30 mg/kg deux fois par jour. La solution buvable est recommandée pour le traitement initial des enfants âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 25 kg. Chez les nourrissons âgés de un à six mois, la dose initiale est de 7 mg/kg deux fois par jour, administrée sous la forme de la solution buvable. Cette dose peut être augmentée à 21 mg/kg deux fois par jour.

Des doses plus faibles peuvent être utilisées chez les patients présentant des insuffisances rénales (les patients âgés, par exemple).

Les comprimés de Keppra doivent être avalés avec du liquide. La solution buvable peut être diluée dans un verre d'eau avant d'être avalée. Keppra peut être administré en perfusion, selon les mêmes doses et à la même fréquence, lorsque l'utilisation des comprimés ou de la solution buvable est impossible. Le recours à la perfusion doit être temporaire.

Comment Keppra agit-il?

Le principe actif de Keppra, le lévétiracétam, est un médicament antiépileptique. L'épilepsie est due à une activité électrique excessive dans le cerveau. Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas complètement élucidé, mais il semble interférer avec une protéine appelée «protéine 2A de la vésicule synaptique», qui se trouve dans l'espace existant entre les nerfs et qui joue un rôle dans la libération de messagers chimiques par les cellules nerveuses. Cette action permet à Keppra de stabiliser l'activité électrique dans le cerveau et de prévenir les crises.

Quelles études ont été menées sur Keppra?

Keppra utilisé en monothérapie a été étudié chez 579 patients âgés de 16 ans et plus, présentant des crises partielles, qui ont reçu soit Keppra, soit de la carbamazépine (un autre médicament antiépileptique) pendant une période pouvant atteindre deux ans. L'étude a recensé le nombre de patients n'ayant plus connu de crise pendant six mois après avoir atteint leur dose efficace.

Keppra a également été étudié en tant que thérapie d'appoint:

- pour le traitement des crises partielles, il a été étudié dans trois études principales portant sur un total de 904 patients âgés de 16 ans et plus. Dans ces études, Keppra à des doses de 1 000, 2 000 ou 3 000 mg par jour a été comparé à un placebo (traitement fictif) sur une période de 12 à 14 semaines. Tous les patients prenaient au moins un autre médicament antiépileptique. Keppra a également été comparé avec un placebo chez 314 enfants âgés d'un mois à 17 ans;
- pour les crises myocloniques, Keppra a été étudié chez 122 patients âgés de 12 ans et plus, qui ont reçu Keppra ou un placebo en plus de leur médicament antiépileptique classique pendant 30 semaines au maximum;
- dans les crises généralisées tonico-cloniques primaires, Keppra a été comparé avec un placebo chez 164 patients âgés de quatre ans ou plus. Le traitement a été poursuivi pendant 20 semaines après que le patient a commencé à prendre sa dose complète.

Dans toutes ces études, le principal critère d'évaluation de l'efficacité a été l'évolution du nombre de crises avant et pendant le traitement.

Quels sont les bénéfices de Keppra démontrés au cours des études?

En monothérapie pour les crises partielles, Keppra s'est avéré aussi efficace que la carbamazépine pour garantir les patients contre les crises. Dans les deux groupes, 73 % des patients n'ont connu aucune crise pendant six mois après le début de leur traitement à la dose adéquate.

En tant que traitement complémentaire, Keppra s'est avéré plus efficace que le placebo:

- pour les crises partielles, le traitement par placebo a permis d'obtenir une baisse du nombre de crises hebdomadaire de 6 à 7 %, tandis que la baisse avec Keppra dosé à 1 000 mg/jour était comprise entre 18 % et 33 %, selon l'étude. Avec Keppra dosé à 2 000 mg, la baisse était de 27 % et, à 3 000 mg, d'environ 39 %. Keppra s'est également avéré plus efficace que le placebo chez les enfants;
- pour les crises myocloniques, le nombre de jours avec crise a été réduit de moitié chez 58 % des patients traités par Keppra, contre 23 % des patients sous placebo;
- pour les crises tonico-cloniques, le nombre de crises a diminué en moyenne de 28 % chez les patients sous placebo, contre 57 % chez ceux recevant Keppra. Cependant, le nombre de patients de moins de 12 ans a été insuffisant pour justifier l'utilisation de Keppra pour ce type de crises chez les patients de ce groupe d'âge.

Quel est le risque associé à l'utilisation de Keppra?

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Keppra (chez plus d'un patient sur 10) sont les suivants: rhinopharyngite (inflammation du nez et de la gorge), somnolence (endormissement) et céphalée. Pour une description complète des effets indésirables observés sous Keppra, voir la notice.

Keppra ne doit pas être utilisé chez les personnes qui sont hypersensibles (allergiques) au lévétiracétam ou à d'autres dérivés de la pyrrolidone (médicaments présentant une structure similaire à celle du lévétiracétam) ou à l'un des autres composants.

Pourquoi Keppra a-t-il été approuvé?

Le CHMP a estimé que les bénéfices de Keppra sont supérieurs à ses risques et a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

Autres informations relatives à Keppra:

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Keppra, le 29 septembre 2000.

L'EPAR complet relatif à Keppra est disponible sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports. Pour plus d'informations sur le traitement par Keppra, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.



An agency of the European Union

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 Facsimile +44 (0)20 7418 8416
E-mail info@ema.europa.eu Website www.ema.europa.eu

Dernière mise à jour du présent résumé: 07-2013.

**AUTORISATION DE L'ETUDIANT POUR LA DIFFUSION
ELECTRONIQUE DE LA THESE D'EXERCICE⁴⁹**

AUTEUR DE LA THESE :

Nom: HERBRETEAU

Prénom : Julien

Né(e) le : 2 Juillet 1983 à Angoulême

Adresse Personnelle : 3 rue des Vallées 92700 Colombes

Courriel personnel : julienherbreteau16@orange.fr

Téléphone personnel : 06 08 17 06 02

**TITRE DE LA THESE : La soumission des dossiers d'Autorisation de Mise sur le
Marché des médicaments en Europe : état des lieux et perspectives**

Spécialité : Pharmacie

Date du dépôt des fichiers à la bibliothèque : 04/12/2015

L'auteur certifie que toutes les ressources tiers utilisées dans sa thèse sont libres de droit ou qu'il a acquis les droits afférents pour la reproduction et la représentation sur support électronique.

En plus des deux exemplaires papier pour la bibliothèque, *l'auteur* fournit **obligatoirement** un CDROM ou DVDROM sur lequel sera gravé la version électronique de la thèse dans son format natif (**.doc, .docx, .odt, .tex...**) d'une part ET d'autre part la même version enregistrée au format PDF A⁵⁰ dans un fichier UNIQUE, qui sera utilisée pour l'archivage et la diffusion. Il prendra soin de noter ses noms et prénoms ainsi que le titre de la thèse sur la jaquette du document électronique.

L'Auteur atteste de la conformité de la version électronique avec la version papier fournie aux membres du jury.

L'Auteur autorise la diffusion de sa thèse :

Sur l'Intranet de l'Université de Poitiers ET sur Internet, à partir du 04/12/2015 OUI

NON

Fait à Poitiers, le 4 décembre 2015

Signature de l'étudiant

49

Cette autorisation de diffusion sur INTERNET et/ou INTRANET est **révocable** à tout moment sur demande écrite de l'auteur *en recommandé avec Accusé de Réception* adressée au Service Commun de la Documentation de L'Université de Poitiers

50 Norme ISO 19005-1 : Gestion de documents - Format de fichier des documents électroniques pour une conservation à long terme - Partie 1 : Utilisation du PDF 1.4 (PDF/A-1). Cette norme ISO définit un format standard (PDF/A-1) pour l'archivage à long terme de documents électroniques et se fonde sur la référence PDF version 1.4 d'Adobe Systems Inc. (PDF 1.4 équivaut en grande partie à la fonctionnalité mise en œuvre dans Adobe Acrobat 5).

**AUTORISATION DU PRESIDENT DU JURY POUR LA DIFFUSION
ELECTRONIQUE DE LA THESE D'EXERCICE⁵¹**

AUTEUR DE LA THESE :

Nom : HERBRETEAU

Prénom : Julien

**TITRE DE LA THESE : La soumission des dossiers d'Autorisation de Mise sur le
Marché des médicaments en Europe : état des lieux et perspectives**

Spécialité : Pharmacie

PRESIDENT DU JURY

Nom : FAUCONNEAU

Prénom : Bernard

Courriel professionnel : bernard.fauconneau@univ-poitiers.fr

Le Président du jury autorise la diffusion de cette thèse :

Sur l'Intranet de l'Université de Poitiers ET sur Internet, à partir du .../.../.... OUI NON
sur l'Intranet de l'Université de Poitiers uniquement, à partir du .../.../.... OUI NON

Confidentialité OUI NON jusqu'au .../.../....

Fait à Poitiers, le 4 décembre 2015

Signature du Président du jury

⁵¹ Cette autorisation de diffusion sur INTERNET et/ou INTRANET est **révocable** à tout moment par le Président du jury, sur demande écrite adressée au Service Commun de la Documentation de L'Université de Poitiers

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté 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, 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 et méprisé** de mes confrères si j'y manque.

**La soumission des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments en Europe : état des lieux et perspectives**

**Thèse soutenue le 4 décembre 2015 par Julien HERBRETEAU**

**Résumé :**

Suite au scandale sanitaire du Thalidomide, la Commission Européenne a introduit à travers sa directive 65/65/CE du 26 Janvier 1965 la notion d'AMM, aujourd'hui définie par la directive 2001/83/CE, ainsi que le contenu des dossiers d'AMM.

Ces dossiers d'AMM ont depuis beaucoup évolué de par leurs formats, la quantité de données exigées, leurs médias de soumission ainsi que par leurs procédures d'enregistrement.

Les problèmes posés par l'accès à l'information et la gestion documentaires des dossiers soumis au format papier ont amené l'EMA et l'industrie pharmaceutique à unir leurs efforts pour élaborer conjointement la feuille de route de la soumission électronique européenne diffusée par l'EMA le 7 novembre 2014.

Cette thèse présente les actions passées et à venir mises en place et décrites dans cette feuille de route pour mettre en place une soumission électronique européenne de qualité.

**Mots clés :**

**AMM - Soumission électronique - EMA - eCTD - Portails de soumission - eAF - Common Repository - PSUR Repository**

**Adresse de l'auteur :**

**11 chemin du petit rochefort 16800 Soyaux**

**Adresse électronique de l'auteur :**

**julienherbreteau16@orange.fr**