

AMM et Procédures de mise sur le marché des médicaments

I. Présentation de l'AMM

Introduction

Principe d'une autorisation administrative de mise sur le marché

- **France**

Années 20' : Pas d'AMM, Laboratoire national de contrôle des médicaments (facultatif, contrôle de composition du médicament)

Années 40' : Visa ministériel obligatoire (pas de contrôle sur l'efficacité du médicament)

- **UE**

Directive de 1965 : AMM (vérifie la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament)

Complétée par de nombreux autres textes européens (format et contenu du dossier d'AMM, procédures d'obtention, fonctionnement des agences...)

Ex : Règlement 1993 créé l'EMA à Londres compétente en matière de procédure centralisée qui devient l'EMA (Règlement 2004) = Agence européenne du médicament

Champ d'application

Obligatoire :

- ⇒ Pour toutes les spécialités (processus industriel)
- ⇒ Pour les générateurs, trousse et précurseurs de radionucléides (isotopes radioactifs)

Ne sont pas inclus dans le champ d'application :

- Préparations magistrales
 - Préparations officinales
 - Produits officinaux divisés
 - Préparations hospitalières
 - Médicaments expérimentaux
 - Médicaments traditionnels à base de plantes
 - Médicaments homéopathiques
 - Produits cosmétiques
 - Dispositifs médicaux
 - Compléments alimentaires
 - Sang humain total, plasma humain
- Pas de procédé industriel**
- Exceptions**
- Non médicament**

S'il existe un doute sur la qualification du produit en médicament, le produit est considéré comme un médicament donc AMM.

L'AMM est obligatoire pour toute distribution des spécialités (à titre gratuit ou onéreux).

Sanction pénale : 2 ans d'emprisonnement et 30 000 € d'amende + peine complémentaire de fermeture

Cas particulier de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France = Exception à l'obligation d'AMM

Champ d'application précis

- Maladies graves ou rares et en l'absence de traitement approprié
- Efficacité et sécurité fortement présumée (ex : déjà utilisé dans d'autres pays)

Deux types d'ATU

- **ATU de cohorte** : concerne un groupe de patients, protocole d'utilisation thérapeutique, demandée par l'industriel, dépôt d'AMM, limitée à 1 an (possibilité de renouvellement)
 - **ATU nominative** : concerne un patient nommé, demande du médecin (+/- protocole), délais de 1 an (possibilité de renouvellement)
- ⇒ Délivrée uniquement en PUI (= délivrance en milieu hospitalier)

Dans l'UE : Usage compassionnel

Caractéristiques de l'AMM

L'AMM est délivrée par :

- ⇒ En France
 - **AFSSAPS / ANSM** (Directeur après avis de la Commission d'AMM)
 - Recours possible devant le **Conseil d'Etat**
- ⇒ Dans l'UE
 - **Commission européenne** après avis de l'EMA
 - Recours possible devant la **Cour de justice de l'UE (CJUE)**

Présentation de l'Agence européenne des Médicaments (EMA)

- Agence européenne d'évaluation des médicaments créée par règlement en 1993 (EMEA) puis en 2004 devient EMA
- **Siège** : Londres
- **Rôle** : évaluation scientifique des demandes d'AMM des médicaments dans l'UE de haut niveau (procédure centralisée)
- Avis consultatif

Conditions de validité de l'AMM

- **L'AMM est valable 5 ans** : doit être renouvelée pour une durée illimitée SAUF si pour des raisons de sécurité, l'Agence demande un second renouvellement
- **Deviens CADUQUE** :
 - ⇒ Si dans les 3 années qui suivent sa délivrance, le médicament n'est pas mis sur le marché
 - ⇒ Si le médicament n'est plus effectivement sur le marché depuis 3 années consécutives
- **Peut être retirée, suspendue** pour des raisons de sécurité

Le dossier d'AMM

Caractéristiques du Dossier

= Dossier CTD (Common Technical Document)

✓ **Commun et harmonisé**

Aux États-Unis, au Japon, à l'UE

Sauf module 1 (données administratives) : compétence nationale

But = Faciliter l'enregistrement des médicaments pour rationaliser le nombre de tests et d'essais tout en maintenant un haut niveau de qualité, sécurité et efficacité

Organisation du dossier CTD selon 5 modules

- **Module 1** : renseignements administratifs
- **Module 2** : résumé des données (donne une idée du médicament)
- **Module 3** : données chimiques/pharmaceutiques/biologiques, évaluation de la qualité
- **Module 4** : rapports non-cliniques, évaluation de la sécurité
- **Module 5** : rapports d'études cliniques, évaluation de l'efficacité

✓ **Obligatoire** : quelle que soit la procédure, quel que soit le médicament, Format eCTD

Dérogations

✓ **Dossier allégé** : des résultats des essais pré cliniques et cliniques

Pour les Médicaments Génériques

Dossier = données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, et études de biodisponibilité

Pour les Médicaments à Usage médical bien établi

- ⇒ PA connus depuis au moins dix ans dans la l'Union Européenne
- ⇒ Efficacité reconnue et niveau acceptable de sécurité
- ⇒ Résultats des essais remplacés par documentation bibliographique

✓ **Dossier simplifié** (ex : médicaments biosimilaires)

Dossier = données chimiques, pharmaceutiques et biologiques + résultats des essais précliniques et cliniques appropriés (notamment relatifs à la matière première ou aux procédés de fabrication du médicament biologique similaire)

Protection du dossier

- **Protection des données du dossier pendant 8 ans à partir de la date de délivrance de l'AMM**
- **Période d'exclusivité commerciale de 10 ans à partir de la date de délivrance de l'AMM** (11 ans pour nouvelle indication, 12 ans pour médicament orphelin pédiatrique)
- **A ne pas confondre avec la protection par brevet et CCP**
- **Dispositif supplétif** (sauf accord entre industriels)

II. Les procédures d'obtention d'AMM en Europe

Procédure nationale : Commercialisation dans un seul État membre

Procédures communautaires : Commercialisation dans plusieurs État membre

- Procédure centralisée
- Procédure décentralisée
- Procédure de reconnaissance mutuelle

Procédure nationale

- **Champ d'application**

Pour tout médicament soumis à l'AMM sauf :

- Ceux qui relèvent obligatoirement de la procédure centralisée
- Ceux qui ont déjà une AMM dans un autre état membre (procédure de reconnaissance mutuelle)
- Ceux pour lesquels un dossier est déposé parallèlement dans un/plusieurs autre(s) état(s) membre(s) (procédure décentralisée)

- **Déroulement**

Soumission du CTD à l'AFSSAPS / ANSM + paiement redevance

Évaluation du dossier par la Commission d'AMM

- Indépendance des experts et confidentialité
- Rapport bénéfices/risques
- Selon 3 critères : qualité, sécurité et efficacité (aucune considération économique)

Décision du Directeur général de l'AFSSAPS

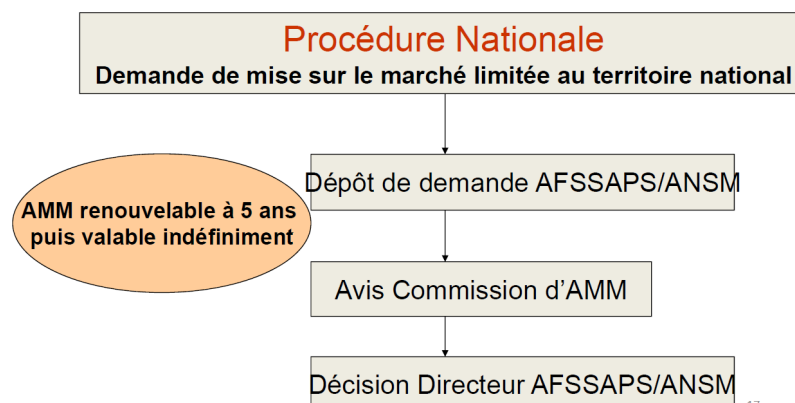
RCP (= fiche technique), Notice, Étiquette approuvés simultanément

AMM valable dans 1 seul État membre

Possibilité de suspension ou de retrait par l'Afssaps

Possibilité de refus de délivrance (contestation devant le Conseil d'Etat)

Schéma récapitulatif



Procédures communautaires

- **Procédure centralisée**

Champ d'application

OBLIGATOIRE pour :

- **Médicaments issus de *certaines procédés biotechnologiques*** (ex: technologie de l'ADN recombinant + Biosimilaires)
- **Médicament avec une *nouvelle substance active dans une indication thérapeutique précise*** (SIDA, cancers, diabète, maladie neurodégénérative, maladies auto-immunes et maladies virales)
- **Médicaments *orphelins***
- **Médicaments de *thérapies innovantes*** : Médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire, issus de l'ingénierie tissulaire

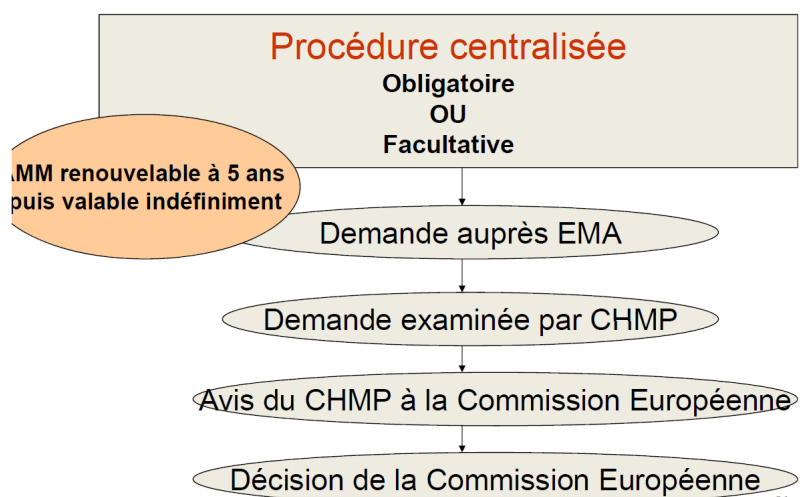
FACULTATIVE pour :

- **Médicaments qui présentent une *innovation médicamenteuse*** bien que ne relevant pas des catégories mentionnées précédemment
- **Génériques** de médicaments enregistrés selon la procédure centralisée
- **Médicaments qui apportent une *plus-value au patient*** ou bénéfiques pour la société ou pour les patients s'ils sont autorisés d'emblée au niveau communautaire (ex : vaccins)

Déroulement

- ⇒ Pré-soumission du dossier (vérification du dossier)
- ⇒ Soumission du dossier eCTD devant l'EMA + paiement redevance
- ⇒ Évaluation par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) et avis (procédure normale ou accélérée)
- ⇒ Décision de la Commission européenne
- ⇒ RCP, notice, étiquetage approuvés simultanément
- ⇒ **AMM valable** dans tous les pays de l'UE
- ⇒ Confère dans chaque État membre les mêmes droits et obligations qu'une AMM délivrée par cet État membre
- ⇒ **Inscription** au Registre communautaire des médicaments
- ⇒ Possibilité de refus de délivrance (contestation devant CJUE)

Schéma récapitulatif



- **Procédure de reconnaissance mutuelle et Procédure décentralisée**

Procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) : reconnaissance d'AMM déjà octroyée par un autre État Membre dans un autre État Membre

Procédure décentralisée : dépôt simultané de dossiers de demande d'AMM dans différents États Membres

- ⇒ Soumission d'un dossier CTD identique dans tous les États Membres Concernés (=EMC) avec liste des EMC
- ⇒ Évaluation du dossier par l'État membre de référence (=EMR)
- ⇒ Approbation du rapport d'évaluation par les EMC :
 - Si accord général : AMM dans chaque État membre
 - Sinon : Groupe de coordination (au sein de l'EMA) qui tranche
 - Si toujours pas d'accord : procédures d'arbitrage devant l'EMA (CHMP) = décision par la Commission européenne

Schémas récapitulatifs

