

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Mohamed Boudiaf-

M'sila

Faculté des Sciences

Département de Chimie



جامعة محمد بوضياف بالمسيلة

كلية العلوم

قسم الكيمياء

# AMM

(Autorisations de mise sur le marché)

Dr. ZERROUKI S

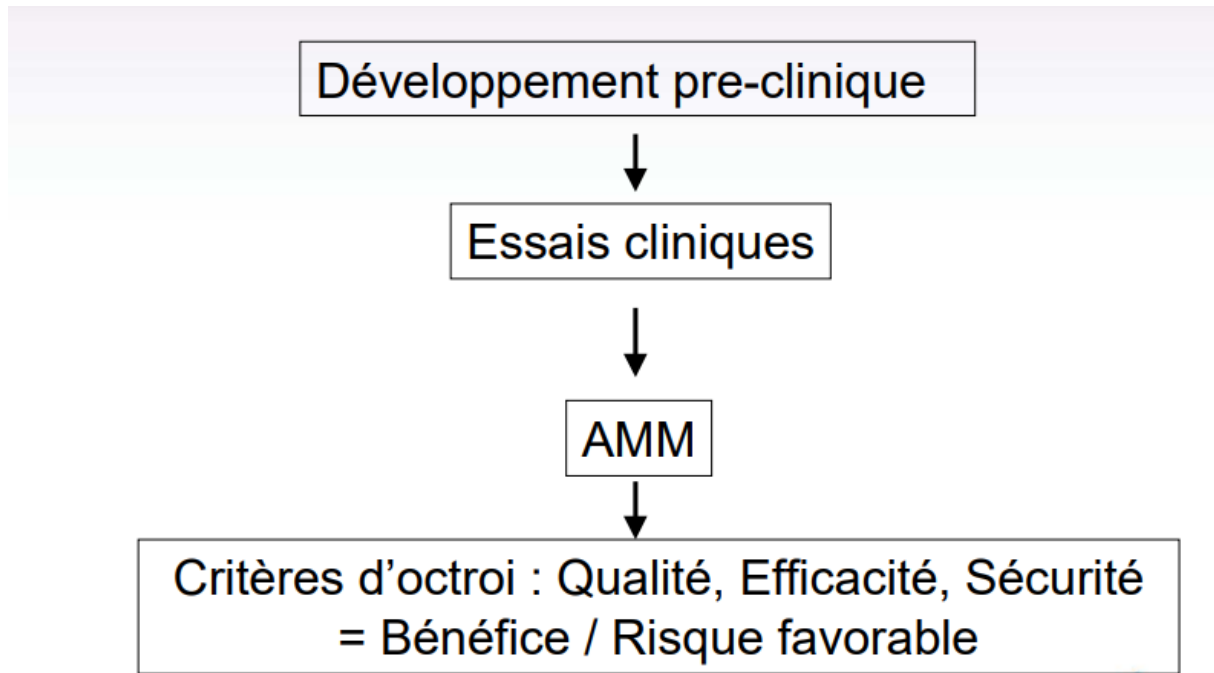
## Introduction

La prévention et le traitement des maladies ont prolongé l'espérance de vie, et contribué de manière significative à des progrès socio-économiques colossaux. La découverte et le développement de médicaments sont essentiels au maintien de la recherche et de l'innovation de l'industrie pharmaceutique.

La découverte de médicaments est un processus interdisciplinaire, complexe, long et coûteux, où l'échec est la norme. Le temps moyen pour mettre sur le marché un nouveau médicament varie de 10 à 15 ans. De même, le coût moyen investi en recherche et développement est estimé entre 1,3 et 1,8 milliard de dollars.

Le développement de nouveaux médicaments nécessite au moins trois étapes : une phase de découverte, comportant souvent la synthèse et le criblage de composés candidats, une phase d'optimisation nécessitant la synthèse et l'analyse de variantes structurales, et une phase de fabrication, nécessitant une synthèse efficace et à grande échelle du médicament optimisé.

Si historiquement les molécules naturelles (végétales, animales et minérales) étaient les plus utilisées notamment pour la découverte de médicaments antibiotiques et anticancéreux, la découverte de nouveaux médicaments candidats fait appel de nos jours aux bibliothèques de molécules obtenues par synthèse chimique totale ou partielle.



**Figure 1** : les étapes de développement de médicament.

1. **Développement pré-clinique** : le développement pré-clinique définit tous les essais effectués in vitro ou chez l'animal. Ils permettent de comprendre le mode d'action du médicament et de tester l'efficacité et la toxicité des molécules afin de sélectionner celles qui pourront être utilisées chez l'Homme. Ces essais sont un pré-requis obligatoire avant toute administration chez l'Homme.
2. **Développement clinique** : est la phase ultime du développement de la molécule. C'est à l'issue de ces études que le médicament obtiendra ou non son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).
  - 2.1. **Cadre réglementaire** :

La réalisation des études cliniques s'opère selon un cadre réglementaire précis et bien défini tant au niveau européen que national. Ce cadre réglementaire s'appuie notamment sur les textes fondamentaux suivants :

- ✓ la Déclaration d'Helsinki de 1964 ;

- ✓ la Directive 2001/20/CE relative à l'application de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ;
- ✓ la loi n°2004-806 relative à la politique de santé publique venue modifier la loi n°88- 1138 ou Loi Huriet-Sérusclat relative à la protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales ;
- ✓ la loi n° 2012-300 relative aux recherches impliquant la personne humaine, ou Loi Jardé, qui crée un cadre juridique commun pour tous les types de recherche sur l'être humain, interventionnels ou non. Cette loi entrera en vigueur en France dans le cadre de l'application du nouveau règlement UE n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments et publié au JOUE le 27 mai 2014.

## 2.2. Phases de déroulement d'un essai clinique : Phases I à III

- **Les études de Phase I :** Ces études sont réalisées sur un petit groupe de personnes (quelques dizaines de personnes), hommes, volontaires, sains. Elles permettent d'étudier la tolérance ainsi que le profil pharmacocinétique de la molécule. Il s'agit de la première administration chez l'Homme avec des doses uniques et croissantes de la substance. Sont ainsi déterminées la dose maximale sans effet, et la dose maximale sans intolérance. Cette étape se déroule sous surveillance médicale étroite. Le choix de la première dose à administrer est déterminé sur la base des données expérimentales : pharmacocinétique animale, résultats in vitro sur du matériel humain (en général sur des hépatocytes).
  
- **Les études de Phase II :** ces études sont réalisées sur un plus grand groupe de sujets (des centaines de personnes), malades. On distingue :
  - La Phase Iia : effectuée sur une centaine de malades, qui sert à déterminer l'efficacité de la molécule dans le traitement de la pathologie ;
  - La Phase IIb, effectuée sur une population plus importante de malades (entre 300 et 500 sujets), qui sert à déterminer la dose thérapeutique optimale et à déceler les éventuelles interactions médicamenteuses.

- **Les études de Phase III :** Les essais cliniques de Phase III sont des essais menés sur une population beaucoup plus large, incluant des milliers de patients. Ces essais sont généralement multicentriques c'est-à-dire qu'ils sont menés de manière simultanée dans plusieurs centres investigateurs et selon le même protocole d'étude. Les études de Phase III permettent d'examiner et de déterminer la place du nouveau médicament dans la stratégie thérapeutique

C'est à l'issue des essais cliniques de Phase III que le dossier d'enregistrement en vue de l'obtention de l'AMM est présenté aux autorités de santé qui vont alors notamment évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament à la lumière des résultats présentés par les différentes études. Entre 70% et 90% des médicaments entrant en Phase III sont retenus pour une demande d'AMM.

### 3. Mise sur le marché et commercialisation :

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une AMM délivrée par les autorités compétentes :

- **Européennes :** l'**EMA** (« European Medicines Agency » ou Agence Européenne des Médicaments) dans le cadre des procédures communautaires utilisées lorsque le médicament est destiné à plusieurs Etats Membres de l'Union Européenne ; - ou
- **nationales :** l'**ANSM** (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) pour la France, lorsque le médicament est destiné à être commercialisé uniquement sur le territoire national.
- **le Service Médical Rendu (SMR)** qui prend en compte notamment la gravité de l'affection, l'efficacité du médicament, les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt de santé publique. Le SMR permet de donner un avis sur le remboursement. Il existe 4 niveaux de SMR : majeur ou important (niveau I), 9 modéré (niveau II), faible (niveau III) ou insuffisant pour justifier une prise en charge (niveau IV).

- **l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)** du médicament (en termes d'efficacité et de tolérance) par rapport à d'autres médicaments de la même classe thérapeutique. L'ASMR permet de fixer le prix du médicament et comprend cinq niveaux : majeur (ASMR I), important (ASMR II), modéré (ASMR III), faible (ASMR IV) ou insuffisant (ASMR V).

L'avis définitif de la Commission de la Transparence (CT) est ensuite transmis

- au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui fixe le prix (en général par négociation avec l'entreprise exploitant le médicament), sur la base notamment de l'ASMR, du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger, -
- et à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui définit, quant à elle, le taux de remboursement en fonction du SMR attribué par la CT et de la gravité de l'affection concernée

### 3. Présentation du dossier d'AMM

#### 3.1. Origine du CTD (Common Technical Document) : l'ICH

Le dossier d'AMM se présente, depuis quelques années, sous le format dit « **CTD** » (« Common Technical Document »), proposé par l'« International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use » (**ICH**) qui vise à harmoniser certaines parties de la réglementation sur le médicament. L'objectif principal du CTD est d'établir un format international commun aux trois grandes régions d'influence mondiale dans le domaine pharmaceutique que sont l'Europe, les EtatsUnis et le Japon, pour la soumission du dossier d'enregistrement d'AMM d'un produit.

La naissance de l'**ICH** a eu lieu lors d'une réunion en Avril 1990 organisée par l'EFPIA (« European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations ») à Bruxelles, et au cours de laquelle étaient présents les représentants des autorités de santé et des associations de l'industrie des 3 grandes régions que sont l'Europe, les

Etats-Unis et le Japon. A l'issue de la première conférence du Comité de Pilotage, il a été décidé que les thèmes retenus pour l'harmonisation seraient divisés en **Qualité, Sécurité et Efficacité (QSE)** afin de refléter les trois critères qui sont la base de l'approbation et de l'autorisation de nouveaux médicaments. Il faut attendre la 5ème conférence à San Diego en novembre 2000 qui a permis l'adoption de la guideline M4 créant le format CTD. Ce document est entré en vigueur de manière facultative en juillet 2001 et son implémentation dans les trois régions s'est déroulée entre 2003 et 2005. Il a été rendu obligatoire pour l'enregistrement de toute nouvelle AMM depuis le 1er juillet 2003 en Europe et a remplacé l'ancien format NTA (« Notice To Applicants »)

### 3.1.2. Constitution d'un CTD

Le CTD est organisé en 5 parties que l'on nomme des Modules et qui sont représentés en pyramide

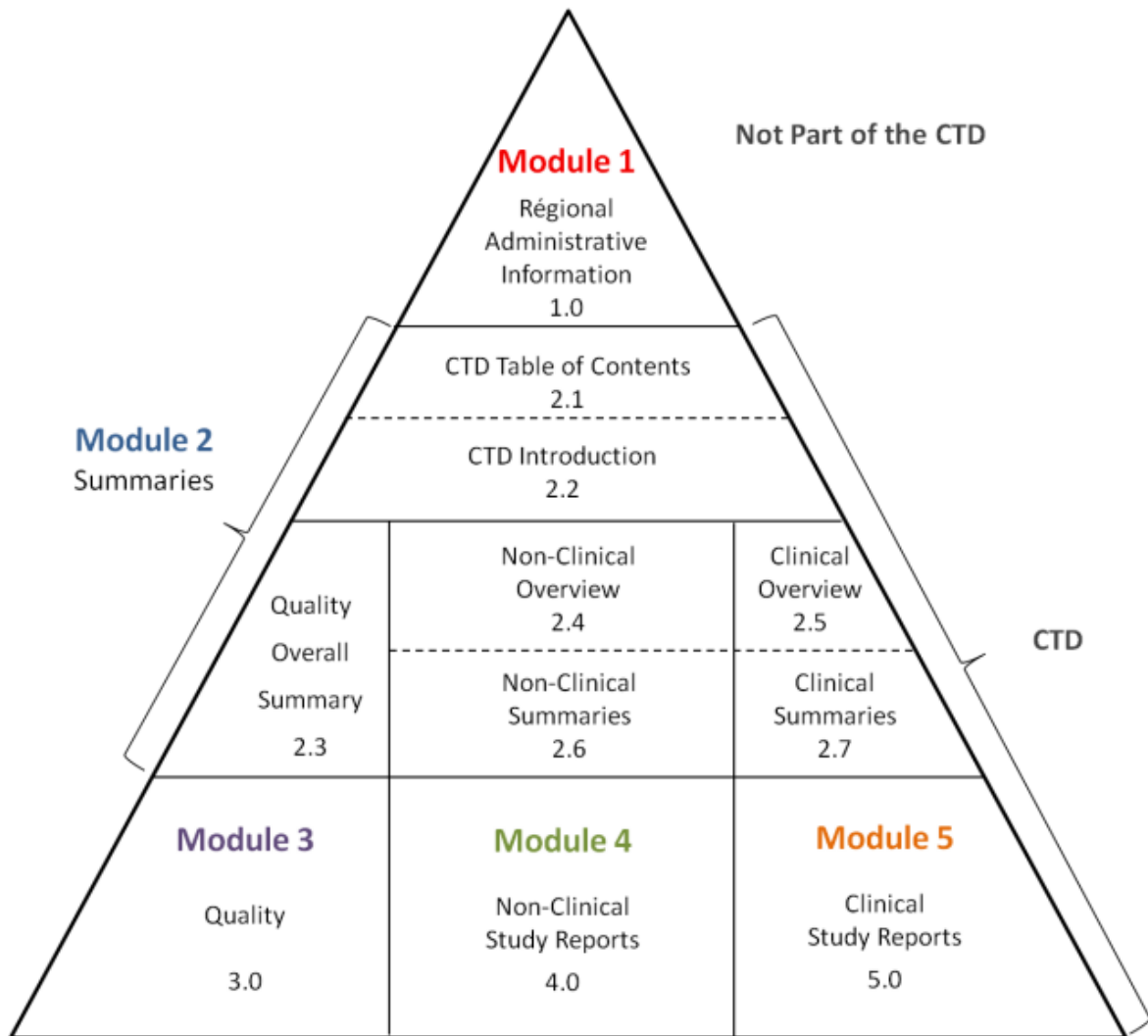


Figure 2 : Structure du format CTD

**Le Module 1** est spécifique à chacune des 3 régions, tandis que les **Modules 2, 3, 4** et **5** sont communs à toutes les régions. Chaque Module est décrit dans une ou plusieurs lignes directrices éditée(s) par l'ICH.

**Le Module 1** ne fait pas partie à proprement parlé du CTD puisqu'il n'est pas harmonisé. Il contient les données administratives propres à chaque région ainsi que les données relatives à la prescription.

**Le Module 2** : est un résumé du CTD. Il a pour objectif de résumer les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, ainsi que les données non-cliniques et



cliniques des Modules 3, 4 et 5. Il est divisé en 7 sections : une table des matières (2.1), une introduction générale (2.2), un résumé global sur la qualité (2.3), une présentation générale des résultats des études non cliniques (2.4) et des études cliniques (2.5) ainsi que les résumés rédigés et tabulés des études non cliniques (2.6) et cliniques (2.7).

**Le Module 3** est le module « Qualité ». Ce Module regroupe l'ensemble des données chimiques, pharmaceutiques et biologiques du produit (produit chimique ou issu des biotechnologies). Il est scindé en deux parties : la partie 3.2.S. qui concerne la substance active et la partie 3.2.P. qui concerne le produit fini. Dans chaque partie sont notamment présentées les données relatives à la composition, au procédé de fabrication, au contrôle (spécifications, procédures et validation analytique de la (les) substance(s) active(s), du(es) excipient(s), du produit fini), au conditionnement, et à la stabilité. Ce module contient également des informations administratives, telles que le certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP) ou le certificat de conformité relatif au risque de transmission des encéphalopathies spongiformes dont l'encéphalopathie spongiforme bovine (certificat TSE/BSE), ainsi que les références issues de la littérature.

**Le Module 4** est le Module « Non-Clinique ». Il comprend les rapports des études précliniques de pharmacologie, pharmacocinétique et de toxicologique permettant l'évaluation de la sécurité du produit.

**Le Module 5** est le Module « Clinique ». Il contient les rapports des études cliniques et les informations collectées lors des études cliniques avant l'obtention de l'AMM, mais aussi les données de pharmacovigilance ou les études de Phase IV réalisées post-commercialisation. Ces données permettent l'évaluation de l'efficacité du produit.

## **3.2. Enregistrement des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)**

### **3.2.1. Cadre réglementaire**

Pour qu'un médicament obtienne une AMM il faut procéder à son enregistrement. En Europe, il existe 4 types de procédures d'enregistrement pour un médicament : les

procédures communautaires que sont la procédure centralisée, la procédure de reconnaissance mutuelle, la procédure décentralisée, et les procédures nationales.

- **La Procédure Centralisée (PC)** : est gérée et coordonnée par l'EMA et plus particulièrement par le CHMP. Elle repose sur l'évaluation d'un dossier unique transmis à tous les Etats Membres. A l'issue de l'évaluation des données du dossier et sur la base de l'avis du CHMP, la Commission Européenne peut octroyer une AMM unique valable dans tous les Etats Membres. Il y a ainsi, un seul titulaire d'AMM, un seul nom commercial, un RCP, une annexe II, une notice et un étiquetage communs dans les 28 États Membres (avec néanmoins la possibilité de prévoir des spécificités nationales conformes à l'AMM). Cette AMM confère les mêmes droits et obligations que les AMM délivrées par les autorités compétentes nationales.

Le règlement (CE) n°726/2004 distingue un champ d'application obligatoire et un champ d'application facultatif. Cette procédure est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies et les biosimilaires, les médicaments de thérapie innovante, les médicaments orphelins, les médicaments contenant une nouvelle substance active non encore autorisée à la date d'entrée en vigueur du règlement et indiqué dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales.

La procédure centralisée **dure au maximum 210 jours**. Elle est constituée de deux phases d'évaluation, entrecoupées par une période de « clock-stop » (arrêt d'horloge) de trois à six mois (Figure 4). Toutefois, si le produit présente un intérêt majeur pour la santé publique, le laboratoire peut demander une évaluation en 150 jours selon une procédure accélérée (définie à l'Article 14.9 du Règlement (CE) n°726/2004).

- **La Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP)** : est basée sur la reconnaissance mutuelle par les Etats Membres Concernés ( Concerned

Member States ou CMS) de l'AMM octroyée par un Etat Membre de Référence (Reference Member State ou RMS). Elle permet au demandeur de solliciter une Autorisation de Mise sur le Marché dans plus d'un Etat Membre de l'Union Européenne pour un médicament déjà enregistré dans un autre Etat Membre au moment de la demande (le RMS). Le choix des Etats impliqués dans cette procédure relève du demandeur qui soumet à l'appui de sa demande un dossier identique dans les Etats Membres concernés (les CMS) qui doivent approuver au cours de la procédure le rapport d'évaluation, le RCP, la notice et l'étiquetage.

**La MRP peut être initiée** par le titulaire d'une AMM nationale qui souhaite étendre la commercialisation de son produit à un ou plusieurs autres Etats Membres de l'UE ou par un Etat Membre saisi d'une demande d'AMM qui veut bénéficier de l'évaluation d'un autre Etat Membre. Cette procédure s'étend aux substances actives connues, aux nouvelles substances actives qui ne relèvent pas du champ obligatoire de la procédure centralisée, aux médicaments qui présentent une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique, ou qui présentent un intérêt communautaire pour le patient, aux médicaments à base de plantes, et aux médicaments homéopathiques.

Cette procédure se décompose en trois phases : deux phases nationales et une phase européenne. La première phase nationale de la MRP aboutit à l'octroi d'une AMM nationale, elle dure 210 jours. La phase européenne de reconnaissance mutuelle peut alors démarrer, elle dure 90 jours et est initiée par le RMS. Une seconde phase nationale a lieu dans chaque CMS et aboutit à l'octroi de l'AMM nationale sous 30 jours. Dans les cinq jours suivant la clôture de la phase européenne, le laboratoire envoie à chaque CMS et au RMS les traductions en langage local des annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage). Le CMS dispose alors de 25 jours pour vérifier ces documents et octroyer l'AMM. Au bout de 30 jours, il notifie au demandeur la validation de l'AMM.

- **La Procédure Décentralisée (DCP)** : est utilisée afin d'obtenir une AMM dans plusieurs états membres pour un médicament qui n'est pas encore enregistré dans un autre état membre au moment de la demande. Comme pour la procédure de reconnaissance mutuelle, les états membres doivent approuver le rapport d'évaluation, le RCP, la notice et l'étiquetage. Cette procédure dure 210 jours et est suivie d'une phase nationale qui dure 30 jours. Le recours à cette procédure permet d'éviter les contraintes liées à l'existence d'une AMM nationale. La procédure décentralisée possède plusieurs avantages, elle est plus flexible, plus rapide (240 jours maximum), et bénéficie d'une consultation renforcée. De plus, elle présente une alternative à la procédure centralisée pour accéder rapidement au marché communautaire. A noter que par la suite, toutes les procédures post AMM (variations, demandes de renouvellement, mesures de suivi, PSURs...) seront gérées comme une reconnaissance mutuelle.

Le champ d'application est identique à celui de la MRP.

Cette procédure **se déroule en 210 jours**, avec une évaluation en deux phases.

Elle se déroule en plusieurs étapes (Figure 6) et comporte :

- ✓ une phase de validation ;
- ✓ deux phases d'évaluation européennes. La première dure 120 jours et la deuxième 90 jours. Elles sont séparées par un arrêt du calendrier (« clock-stop ») permettant au demandeur de soumettre des éléments de réponse aux questions soulevées par les Etats Membres lors de la première évaluation ;
- ✓ une phase de notification nationale.

- Procédure de « repeat use » ou « nouvelle vague » : Il s'agit d'une procédure de reconnaissance mutuelle qui est utilisée après la fin d'une première MRP ou d'une DCP pour la reconnaissance d'une AMM par d'autres Etats Membres pour le même médicament. Cette procédure

peut s'appliquer à une soumission dans un ou des Etat(s) Membre(s) qui n'ont pas été inclus dans la procédure initiale ou dans le(s)quel(s) la demande a été retirée durant la première procédure

### 3.3. Critères d'octroi

La notion d'AMM est évoquée à l'article L.5121-9 du CSP de la manière suivante : « toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement [...] doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Union Européenne, ou le cas échéant, par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».

On retrouve la définition de l'octroi de l'AMM à l'Article 26 du Code Communautaire des médicaments. Cette définition a été transposée en droit français à l'article L.5121-9 du CSP : l'AMM « est refusée lorsqu'il apparaît que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité n'est pas considérée comme favorable, ou qu'il n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou est insuffisamment démontré par le demandeur. Elle est également refusée lorsque la documentation et les renseignements fournis ne sont pas conformes au dossier qui doit être présenté à l'appui de la demande »

### 3.4. Différents types d'AMM

Selon le médicament et les données présentes dans le dossier d'AMM au moment de la demande ainsi que la procédure utilisée en vue de l'enregistrement du médicament, le type d'AMM octroyée par les autorités compétentes ne sera pas forcément identique.

- a. **L'AMM normale** : est délivrée par l'autorité compétente pour une durée de cinq ans à l'issue de laquelle une réévaluation du rapport bénéfice/risque est effectuée à partir d'un dossier consolidé, notamment par la rédaction et la fourniture des PSUR (« *Periodic Safety 32 Update Report* ») ou PSUSA (« *PSUR Single Assessment* ») qui rapportent les données de pharmacovigilance

recueillies au cours d'une période donnée. Si le rapport bénéfice/risque est considéré comme favorable.

- b. **L'AMM accélérée** : Lorsque le médicament ou produit couvre un besoin thérapeutique majeur (maladie sérieuse, handicapante ou potentiellement mortelle) ou présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique, il est possible d'accélérer la procédure d'évaluation. L'évaluation peut ainsi être réalisée au bout de 150 jours au maximum au lieu de 210 jours dans le cas de la procédure normale d'évaluation.
- c. **L'AMM conditionnelle** : est possible pour les médicaments enregistrés par procédure centralisée. Ce type d'AMM est évoqué à l'Article 14.7 du Règlement (CE) n°726/2004 (33) et décrite dans le Règlement (CE) n°507/2006 qui lui est propre (34). Elle concerne :
- ✓ les médicaments destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de maladies invalidantes graves ou de maladies susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital.
  - ✓ les médicaments destinés à être utilisés dans des situations d'urgence en réponse à des menaces pour la santé publique et nécessitant un accès rapide au marché ;
  - ✓ les médicaments désignés comme médicaments orphelins.
- d. **L'AMM sous circonstances exceptionnelles** : Ce type d'AMM est évoqué à l'Article 14.8 du Règlement (CE) n°726/2004 (33). Une AMM peut être autorisée de façon exceptionnelle lorsque pour certaines indications thérapeutiques le « demandeur démontre qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité du médicament dans les conditions normales d'emploi » (Article L5121-9 modifié par la loi n°2007-248 du 26 février 2007 - article 7 JORF du 27 février 2007) parce que les indications prévues pour le produit en cause sont si rares que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets, ou que

l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets.

### **3.5. Droits conférés par l'AMM**

L'AMM confère deux droits au titulaire : la commercialisation du médicament et la protection des données.

#### **3.5.1. La commercialisation**

L'AMM permet au titulaire de commercialiser le médicament dans un ou plusieurs Etats Membres de l'Union Européenne selon la procédure d'enregistrement utilisée.

#### **3.5.2. La protection des données**

Le dossier d'AMM est protégé au titre de la propriété littéraire et artistique. Il s'agit d'une protection administrative car elle est attribuée par une administration (en France l'ANSM). Les données d'un dossier d'AMM bénéficient d'une double protection : une protection administrative des données de huit ans et une période d'exclusivité commerciale de dix ans.

Les résultats des études menées sur le médicament princeps sont des données qui bénéficient d'une protection administrative de huit ans, période pendant laquelle aucun génériqueur ne pourra faire référence au dossier d'AMM du médicament princeps. A la fin de cette période, les données ne deviennent pas publiques et sont toujours la propriété de l'exploitant du médicament. Le génériqueur n'a jamais directement accès au dossier d'AMM, seulement, à la fin de la période de protection, il peut faire référence au dossier du médicament princeps ; il devra néanmoins attendre la fin de la dixième année avant de pouvoir mettre effectivement le générique sur le marché. Ceci permet aux laboratoires génériqueurs d'initier au plus vite leur procédure de dépôt d'AMM afin de disposer d'une AMM et d'être prêts à commercialiser dès la date d'expiration du délai de dix ans. Il est cependant possible pour un médicament princeps d'obtenir une année supplémentaire de protection, si durant les huit premières années à partir de l'autorisation, une nouvelle indication thérapeutique est accordée entre la huitième et la dixième année post-AMM, ceci à condition que cette nouvelle indication apporte un avantage clinique important en comparaison avec les thérapies existantes