

---

# Procédures d'AMM

## Autorisations de mise sur le marché

Pr Philippe Lechat  
Directeur de l'Evaluation des Médicaments et des produits biologiques  
AFSSAPS

## Développement des médicaments et Procédures d'autorisations de mise sur le marché délivrées

Développement pre-clinique



Essais cliniques



AMM



Critères d'octroi : Qualité, Efficacité, Sécurité  
= Bénéfice / Risque favorable

## Analyse du dossier d'AMM d'un médicament

---

- **Qualité** : Origine et nature des matières premières, procédés de synthèses et de fabrication, impuretés, stérilité, stabilité du produit fini, sécurité virale des produits biologiques etc...
- **Efficacité** : Basée sur les résultats des essais cliniques (évaluation du rapport bénéfice/risque)
- **Sécurité** : Données expérimentales (pre-cliniques: génotoxicité, carcinogénicité, reprotoxicité etc...) et données cliniques (effets indésirables)

# Procédures d' AMM

---

4 procédures différentes :

- AMM nationales (uniquement)
- AMM selon des procédures Européennes
  - Centralisée (depuis 1995)
  - Reconnaissance mutuelle (autorisation délivrée par l'AFSSAPS pour la France) : Procédure obligatoire depuis 1998 pour tout médicament ayant déjà une AMM et qui est destiné à être mis sur le marché dans plus d'un Etat membre
  - Décentralisée (depuis 2005) (autorisation délivrée par l'AFSSAPS pour la France)

## Procédures d'AMM nationales

---

- Dossier déposé à l'AFSSAPS (Saint-Denis, Carrefour Pleyel)
- Analyse du dossier par les équipes d'évaluation internes de l'AFSSAPS (qualité, efficacité, sécurité) qui peuvent s'appuyer sur l'avis de groupes de travail d'experts externes
- Soumission du dossier à l'avis de la commission d'AMM de l'AFSSAPS (=experts externes)
- Décision prise par le Directeur générale de l'AFSSAPS
- Autorisation délivrée par l'AFSSAPS pour une mise sur le marché français uniquement

# Procédures d' AMM nationales

---

**Concernent essentiellement des principes actifs connus**

**Elles Concernent :**

A/ Les Nouvelles demandes d'AMM :

**1/ Les extensions de gamme d'un produit déjà sur le marché français (nouveau dosage, nouvelle forme pharmaceutique etc.)**

**2/ Les nouvelles combinaisons (Associations fixes de produits actifs)**

**3/ Les génériques (90% des nouvelles demandes d'AMM nationales)**

B/ Les demandes de modifications (variations) :

- Modifications purement pharmaceutiques (procédé de fabrication, nouveau fabriquant, nouveaux excipients etc.)
- Modifications thérapeutiques : Indications, contre-indication, interactions, précautions d'emploi etc. (DMI)

## Procédures centralisées : Les acteurs

---

- L'agence européenne du médicament : EMA (European Medicinal Agency)
- Située à Londres (Westferry circus)
- Staff de plus de 600 personnes
- Un comité scientifique : le CHMP (committee for human medicinal products – comité pour les médicaments à usage humain)
- 27 pays européens représentés (+ Norvège + Islande + liechtenstein comme observateurs): Une voix par pays
- La Commission Européenne (Bruxelles) prend les décisions d'AMM centralisées sur propositions du CHMP qui rend un avis favorable ou non

## Condition de soumission des AMM centralisées

---

### **Obligatoire pour :**

- Les produits issus des biotechnologies
- Les nouvelles substances dans les domaines suivants :  
cancer, maladies neuro-dégénératives, SIDA, Diabète
- Les médicaments orphelins

### **Optionnelle pour les cas suivants :**

- Nouvelle substance active
- Innovation thérapeutique, scientifique ou technique  
significative
- Ou enfin dans l'intérêt des patients de la communauté  
européenne



## Fonctionnement du CHMP (1)

---

- **Décisions prises d'avis favorable ou défavorable sur une procédure d'AMM centralisée par vote à la majorité (17 voix nécessaires pour une décision)**
  - 27 pays votants + 5 membres cooptés
  
- **Possibilité pour un état membre de solliciter le « Standing Committee » de la commission européenne en cas de désaccord**

## Fonctionnement du CHMP (2)

---

- **Choix de 2 pays rapporteur/co-rapporteur pour chaque procédure :**
- **Acte de candidature par les états membres chaque mois avant le CHMP**
- **Désignation par l'EMA des deux pays rapporteurs**
- **Dossiers et débats exclusivement rédigés et réalisés en langue anglaise**
- **Rédaction d'un rapport d'évaluation par les pays rapporteurs discuté par l'ensemble des états membres**
- **Questions / réponses entre le CHMP et le demandeur d'AMM (Objections majeures, questions mineures)**
- **Possibilité de présentation orale (Oral explanation) par les firmes en cas de désaccord**
- **Calendrier très codifié sur 210 jours**
- **Le pays rapporteur a la responsabilité du suivi du médicament par la suite une fois l'AMM accordée (extensions d'AMM, modifications du RCP, évaluation des rapports périodiques de sécurité +++ ) etc...**

# La Reconnaissance Mutuelle

---

Reconnaissance **par les états-membres concernés (CMS = Concerned Member State)** de l'AMM octroyée par l'état-membre de référence (RMS = Reference member state) choisi par la firme

Champs d'application :

- Extension d'une AMM nationale octroyée par un Etat membre (Etat membre de référence) à un ou plusieurs autres Etats membres (Etat(s) membre(s) concerné(s))
- Depuis le 1er Janvier 1998, procédure obligatoire pour tout médicament ayant déjà une AMM et qui est destiné à être mis sur le marché dans plus d'un Etat membre

## La Procédure Décentralisée

---

### Principes :

- S'applique lorsque le médicament n'a pas reçu d'AMM au moment de la demande (? reconnaissance mutuelle)
- La procédure démarre en même temps dans tous les Etats membres choisis par la firme
- Les médicaments enregistrés via cette procédure sont ensuite gérés selon les règles établies pour la reconnaissance mutuelle

### Intérêt :

- procédure d'enregistrement + rapide et moins contraignante que la reconnaissance mutuelle
- alternative intéressante à la procédure centralisée

## AMM si le rapport bénéfice / risque est estimé favorable (bénéfice > risque)

---

### 1/ Comparaisons vs placebo

- = evaluation du rapport absolu du bénéfice / risque
- = Amplitude de l'effet traitement

### 2/ Comparaisons vs traitements de référence

= Evaluation du Rapport relatif du Bénéfice / Risque (= relative efficacy)

#### 2.1/ Bénéfice supérieur au produit de référence

- AMM en fonction du profil de risque

#### 2.2/ Bénéfice similaire ou inférieur au produit de référence

- AMM possible en fonction de l'ensemble du dossier de qualité – sécurité – efficacité (si profil de risque inférieur en particulier)

## Définition d'un libellé d'AMM

Indications thérapeutiques

Modalités d'administrations

(doses, rythme d'administration, durée de traitement etc)

Précautions d'emploi

Contre-indications

## Annexes de l'AMM

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Notice d'utilisation destinées aux patients

Etiquetage

## AMM : plans de surveillance post - AMM

---

- Plan de pharmacovigilance pour la détection des effets indésirables induits par le médicament
- Plan de gestion des risques pour évaluer et « minimiser » les risques inhérents à la prise du médicament (encadrement de la prescription, études post-AMM, études de prescription, registres, informations aux prescripteurs, aux patients etc...):
- Le PGR est établi en fonction des risques potentiels identifiés au cours du développement, en fonction des risques inconnus en cas de nouvelle molécule, ou de populations non insuffisamment étudiées lors du développement

## AMM : conditions de refus

---

- Lorsque l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament 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 bien lorsque il n'a pas la qualité déclarée (composition qualitative et quantitative)
- Ou lorsque l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou est insuffisamment démontré



## AMM sous circonstances exceptionnelles pour les procédures centralisées

(concerne en particulier les pathologies rares)

---

- Accordée sous réserve du respect d'obligations spécifiques concernant la sécurité du médicament
- Impossibilité du demandeur à fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans les conditions normales d'emploi.
- Maintien de l'AMM sur la base d'une ré-évaluation annuelle de ces obligations et de leur respect par le titulaire

## AMM conditionnelles

---

- Une AMM centralisée peut être accordée sous conditions :
- Lorsque l'on est dans une situation «of unmet medical need » , c'est-à-dire d'absence de thérapeutique disponible dans les conditions pathologiques et l'indication thérapeutique visées
- Et lorsque les données accumulées sur le nouveau médicament permettent d'envisager un rapport bénéfice favorable mais que des données complémentaires sont nécessaires à acquérir pour le confirmer (nécessité d'études complémentaires)
- Ré-évaluation des données par le CHMP en fonction de l'obtention des données complémentaires

## Suspension ou retrait d'AMM

---

- Lorsque l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques n'est pas considérée comme favorable dans les conditions normales d'emploi
- Lorsque l'effet thérapeutique fait défaut
- Lorsque la spécialité n'a pas la composition quantitative ou qualitative déclarée

## Articles 107 et 31 de la directive européenne

---

- Article 107 : Déclenché par un état membre lorsqu'il envisage, **pour des raisons de sécurité (survenue d'effets indésirables graves)**, de suspendre **en urgence** l'AMM nationale d'un médicament qui a également une AMM dans un autre état membre de la CE.
- La question de mesures immédiates à prendre est alors discutée au CHMP, en particulier celle de la suspension dans les autres états membres concernés
- L'analyse aboutit soit au **retrait** de l'AMM du médicament soit à des modifications des conditions de son AMM (restrictions des indications, modifications du RCP et de la notice, adaptation du PGR et du plan de minimisation des risques)
- Vote par le CHMP à la majorité des états membres

## Article 107

---

- Quand à la suite de l'évaluation des données de pharmacovigilance, un état membre considère qu'il faut suspendre, retirer ou modifier l'autorisation de mise sur le marché, il en informe immédiatement l'Agence Européenne, les autres états membres et le titulaire de l'AMM...
- Lorsqu' une action urgente est nécessaire pour protéger la santé publique, l'Etat membre concerné peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, à condition que l'Agence, la commission et les autres états membres en soient informés au plus tard le premier jour ouvrable qui suit.

## Arbitrage article 31 : Re-évaluation du rapport bénéfice / risque

---

« Dans les cas particuliers présentant un intérêt communautaire, les Etats membres, la commission ou le demandeur ou le titulaire de l'AMM saisissent le CHMP avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension ou le retrait de l'AMM » ...

## Article 31 : Re-évaluation du rapport bénéfique / risque

---

- Lorsque un état membre, ou bien la commission européenne elle-même, se pose la question du caractère favorable du rapport bénéfice risque d'un médicament dans les conditions normales de son utilisation, un article 31 peut être déclenché et consiste à demander au CHMP de ré-évaluer le rapport bénéfice –risque du médicament en question
- Deux pays rapporteurs sont désignés
- L'analyse aboutit soit au retrait du médicament soit à des modifications des conditions de son AMM (restrictions des indications, modifications du RCP et de la notice, adaptation du PGR et du plan de minimisation des risques)
- Vote par le CHMP à la majorité des états membres

## Remarques sur les articles 107 et 31

---

- Lorsque un médicament n'a une AMM que dans un seul état membre, celui-ci n'a pas à déclencher un article 107 s'il souhaite suspendre son AMM. Il peut la retirer d'emblée
- Lorsque un titulaire d'AMM souhaite abroger son AMM dans un état membre, celui-ci n'a pas à déclencher un article 107 ou 31 (cf médiateur)
- La FDA n'a pas les moyens juridiques de suspendre une AMM, seulement d'enclencher une procédure juridique complexe de retrait. Lorsque la FDA veut retirer un médicament, elle demande « instamment » aux firmes de retirer leur médicament du marché US. Généralement elle l'obtient...



## **Problématiques récentes 2009 – 2010 - 2011 traitées au CHMP en termes de bénéfique / risque post AMM / Articles 31 et 107**

---

- **Anti-fibrinolytiques (Aprotinine, Ac Tranexamique)**
- **Dextropropoxyphène-Paracétamol**
- **Médiator, Kétoprofène, Anti-tussifs, Terpènes, Hormone de croissance, Pholcodine, buflomédil ... (= articles 107 déclenchés par la France)**
- **Indications du modafinil**
- **Insulines, antagonistes angiotensine II et cancer**
- **Rimonabant**
- **Glitazones**
- **Fibrates**
- **Bi-phosphonates et ONJ**
- **Conservateurs dans les collyres**
- **Invirase (saquinavir\*) et prolongation QT**
  
- **Problèmes qualité : Octagam, vaccins rotavirus, solutés de dialyse**

## Article 29 : Désaccord entre Etats Membres sur le libellé de l'AMM d'un médicament en procédure RM ou DC

---

- Si un état membre ne peut approuver le rapport d'évaluation, le RCP, notice et étiquetage, en raison d'un risque potentiel grave pour la santé publique, il motive sa position de manière détaillée et communique ses raisons au RMS aux autres CMS et au demandeur. Les éléments du désaccord sont immédiatement communiqués au groupe de coordination.
- Si un accord n'est pas obtenu entre états membres, un arbitrage est demandé au CHMP.

## Article 30 : Harmonisation des RCP

---

- Lorsqu'un même médicament fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché et que les états membres ont adopté des décisions divergentes concernant son autorisation, la suspension de celle-ci ou son retrait, un état membre, la commission, le demandeur ou le titulaire de l'AMM peuvent saisir le CHMP pour harmonisation

## Durée des AMM et renouvellement des AMM

---

- Autorisations délivrées pour une durée de 5 ans, renouvelées sans limitation de durée sauf nécessité de ré-évaluation du rapport bénéfice / risque pour un renouvellement supplémentaire sur la base d'une ré-évaluation des effets thérapeutiques au regard des risques

## Conditions de prescription et délivrance des médicaments (prérogatives nationales) (1)(avis de la commission d'AMM sur propositions du GT CPD de l'AFSSAPS)

---

- Prescription médicale obligatoire : Inscription par l'AFSSAPS sur la liste des substances vénéneuses
  - Listes I et II (renouvellement ou non de l'ordonnance)
- Prescription médicale spéciale (stupéfiants et psychotropes)
- Prescription médicale restreinte
- Rétrocession hospitalière par les PUI autorisées (inscription sur une liste de rétrocession par le ministère sur propositions de l'AFSSAPS) : MDS, orphelins, anticancéreux injectables, médicaments du VIH et hépatites B et C (double circuit)
- Prescription médicale facultative (PMF)
  - En accès libre ou non en pharmacie
  - Classification par l'AFSSAPS en PMF et autorisation en accès libre (médicament de médication officinale)

## Conditions de prescription et délivrance des médicaments médicaments en France (2)

---

- Médicaments réservés à l'usage hospitalier (Reserve hospitalière : RH)
- Médicaments à prescription hospitalière (PH) (et dispensation en officine)
- Médicaments à prescription initiale hospitalière (PIH)
- Médicaments dont la prescription est réservée à certains spécialistes (PS)
- Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (PSP)

+ *Médicaments d'usage en situations d'urgence et médicaments d'usage professionnel*